

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) Numéro de publication: **0 420 707 A1**

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt: 90402361.1

(22) Date de dépôt: 24.08.90

(51) Int. Cl.⁵: **A61K 7/06**, **A61K 31/505**,
C07D 239/42, **C07D 239/48**,
C07D 239/47, **C07D 239/84**,
C07D 239/95, **C07D 498/04**

(30) Priorité: 29.08.89 FR 8911352

(43) Date de publication de la demande:
03.04.91 Bulletin 91/14

(84) Etats contractants désignés:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI NL SE

(71) Demandeur: **L'OREAL**
14, Rue Royale
F-75008 Paris(FR)

(72) Inventeur: **Dufetel, Didier**
82, rue Lavoisier
F-77500 Chelles(FR)

Inventeur: **Estradier, Françoise**
4, rue Nobel

F-75018 Paris(FR)
Inventeur: **Gaetani, Quintino**

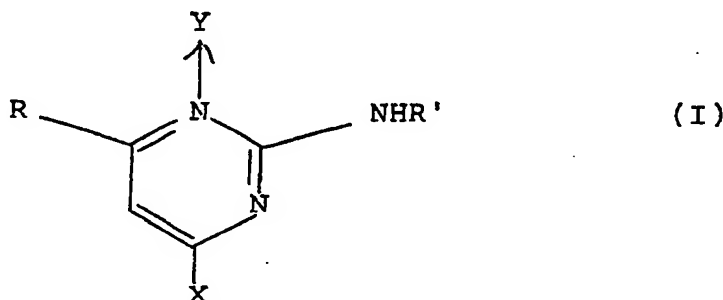
64, avenue Hoche
F-93270 Sevran(FR)

Inventeur: **Hocquaux, Michel**
70, rue du Rendez-vous
F-75012 Paris(FR)

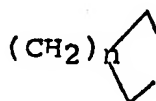
(74) Mandataire: **Casalonga, Axel et al**
BUREAU D.A. CASALONGA - JOSSE
Morassistrasse 8
W-8000 München 5(DE)

(54) Compositions destinées à être utilisées pour freiner la chute des cheveux et pour induire et stimuler leur croissance, contenant des dérivés de l'amino-2 pyrimidine oxyde-3 et nouveaux composés dérivés de l'amino-2 pyrimidine oxyde-3.

(57) Composition pour freiner la chute des cheveux et pour induire et stimuler leur croissance, contenant au moins un composé de formule :

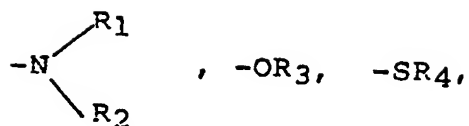


où R désigne H, alkyle ou un cycle de formule :



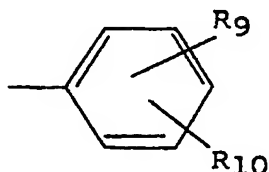
EP 0 420 707 A1

X désigne H, H,



avec :

R₁ et R₂ désignent H, alkyle éventuellement substitué, alcényle, cycloalkyle, aralkyle ou aryle de formule :



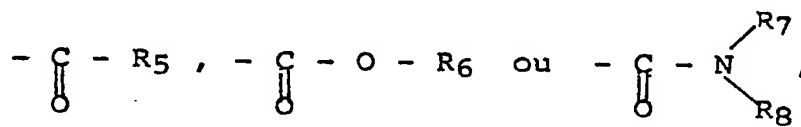
où R₉ et R₁₀, désignent H, alkyle, hydroxyle, alcoxy ou halogène; ou forment avec l'azote un hétérocycle.

R₃ désigne alkyle, alcényle, cycloalkyle, aralkyle, phényle éventuellement substitué;

R₄ est identique à R₃;

Y désigne O ou -OSO₃^e;

R' désigne H ou :



où :

R₅ et R₆ sont alkyle :

R₇ et R₈ désignent H ou alkyle :

ou ses sels d'addition d'acides physiologiquement acceptables.

COMPOSITIONS DESTINÉES À ÊTRE UTILISÉES POUR FREINER LA CHUTE DES CHEVEUX ET POUR INDUIRE ET STIMULER LEUR CROISSANCE, CONTENANT DES DÉRIVÉS DE L'AMINO-2 PYRIMIDINE OXYDE-3 ET NOUVEAUX COMPOSÉS DÉRIVÉS DE L'AMINO-2 PYRIMIDINE OXYDE- .

L'invention concerne des compositions destinées à être utilisées, notamment en application topique, pour freiner la chute des cheveux et pour induire et stimuler leur croissance, contenant des dérivés de l'amino-2 pyrimidine oxyde-3 ainsi que des nouveaux dérivés de l'amino-2 pyrimidine oxyde-3 utilisés dans ces compositions.

On connaît déjà, dans l'état de la technique, le diamino-2,4 pipéridino-6 pyrimidine oxyde-3 ou "Minoxidil" pour ses propriétés d'agent anti-hypertenseur, mais également pour son utilisation dans le traitement de la chute des cheveux, de la pelade, de la dermatite desquamante et de l'alopecie.

La demanderesse a découvert de nouvelles compositions pour le traitement et la prévention de la chute des cheveux, utilisées notamment en application topique, particulièrement efficaces dans le traitement des maladies du cuir chevelu grâce à une famille particulière de composés dérivés de l'amino-2 pyrimidine oxyde-3.

Les composés retenus par la demanderesse, en plus du fait qu'ils sont efficaces pour la repousse des cheveux et notamment pour induire et stimuler leur croissance et freiner leur chute, présentent une activité anti-hypertensive sensiblement nulle ou plus faible que celle du Minoxidil.

Ces composés présentent des solubilités dans les milieux habituellement utilisés en cosmétique et en pharmacie nettement supérieures à celles du Minoxidil.

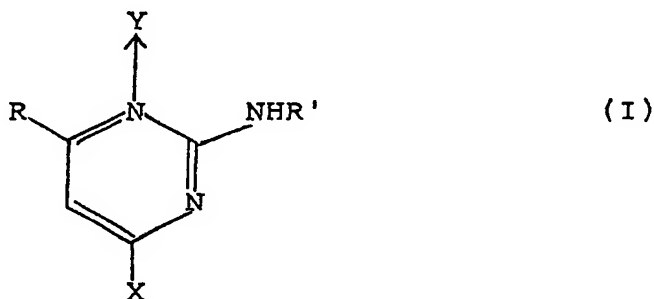
L'invention a donc pour objet de nouvelles compositions destinées au traitement et à la prévention de la chute des cheveux, contenant des composés particuliers dérivés de l'amino-2 pyrimidine oxyde-3.

L'invention a également pour objet de nouveaux dérivés de l'amino-2 pyrimidine oxyde-3 utilisés dans ces compositions.

Un autre objet concerne l'utilisation des composés selon l'invention pour la préparation d'un médicament destiné au traitement thérapeutique de la chute des cheveux.

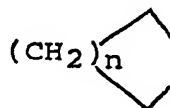
D'autres objets de l'invention apparaîtront à la lecture de la description et des exemples qui suivent.

Les compositions conformes à l'invention sont essentiellement caractérisées par le fait qu'elles contiennent dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un composé répondant à la formule suivante :



dans laquelle :

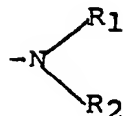
R désigne un atome d'hydrogène, un radical alkyle, saturé et linéaire, en C₁-C₈ ou forme avec le cycle pyrimidine, un cycle hydrocarboné de formule :



avec n égal à 1, 2 ou 3;

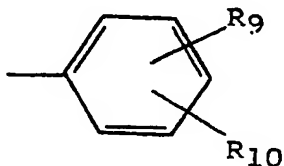
X désigne :

- (i) un atome d'hydrogène;
- (ii) un groupement



dans lequel :

R₁ et R₂, identiques ou différents, désignent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle saturé en C₁-C₁₂, linéaire ou ramifié, pouvant être substitué par un atome d'halogène ou un radical trifluorométhyle, un groupe alcényle linéaire en C₂-C₁₂, un groupe cycloalkyle en C₃-C₁₀, un groupe aralkyle en C₇-C₁₂ ou un groupement aryle répondant à la formule :



dans laquelle R₉ et R₁₀, identiques ou différents, désignent hydrogène, alkyle en C₁-C₄, hydroxyle, alcoxy en C₁-C₄ ou halogène;

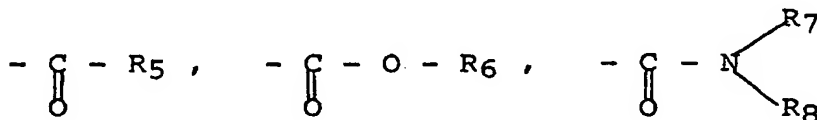
R₁ et R₂ peuvent former avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés, un hétérocycle saturé ou insaturé, choisi parmi les groupes suivants : aziridino, azétidino, pyrrolidino, pipéridino, hexaméthylèneimino, heptaméthylèneimino, octaméthylèneimino, tétrahydropyridino, dihydropyridino, pyrrole, pyrrazole, imidazole, triazole, alkyl-4 pipérazino, morpholino, thiomorpholino;

(iii) un groupement -OR₃, dans lequel R₃ désigne un radical alkyle saturé en C₁-C₁₂, linéaire ou ramifié, pouvant être substitué par un atome d'halogène ou un radical trifluorométhyle, un radical alcényle linéaire en C₂-C₁₂, un radical cycloalkyle en C₃-C₁₀, un radical aralkyle en C₇-C₁₂, un radical phényle éventuellement substitué par un ou deux groupements qui, indépendamment l'un de l'autre, désignent un radical alkyle en C₁-C₆, un radical alcoxy en C₁-C₆, un atome d'halogène ou un radical trifluorométhyle;

(iv) un groupement -SR₄, dans lequel R₄ a la même signification que R₃ définie ci-dessus;

Y désigne un atome d'oxygène ou un groupement -OSO₃[°] ;

R' désigne un atome d'hydrogène ou l'un des groupements suivants :

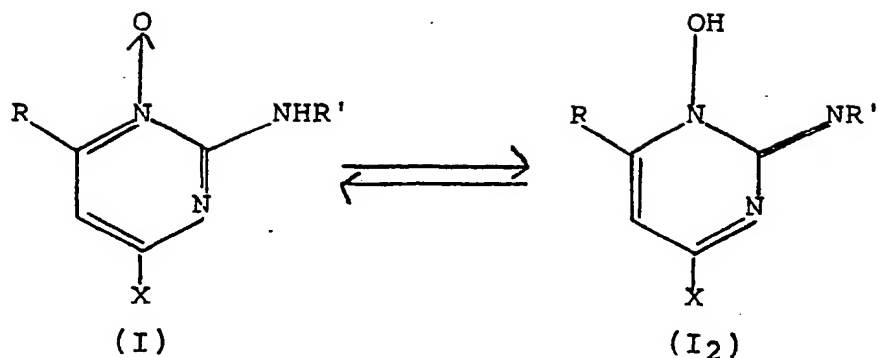


dans lesquels :

R₅ et R₆ représentent des radicaux alkyle inférieurs en C₁-C₄;

R₇ et R₈ désignent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur en C₁-C₄, à condition qu'ils ne désignent pas simultanément un atome d'hydrogène.

Lorsque Y désigne un atome d'oxygène, les composés de formule (I), conformes à l'invention, peuvent coexister avec leur forme tautomère de formule (I₂) selon l'équilibre suivant :



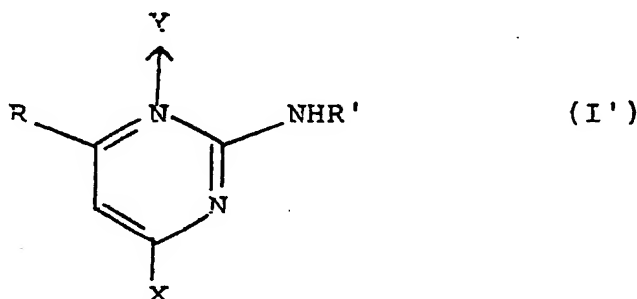
Selon la nature du milieu, l'une des formes tautomères peut être prépondérante par rapport à l'autre.

Les composés de formule (I), conformes à l'invention, peuvent être transformés en leurs sels d'addition d'acides cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptables, tels que les sels des acides sulfurique, chlorhydrique, bromhydrique, phosphorique, acétique, benzoïque, salicyclique, glycolique, succinique, nicotinique, tartrique, maléique, pamoïque, méthane sulfonique, picrique, lactique, etc.

Parmi les composés de formule générale (I), un certain nombre de composés sont connus en eux-mêmes et ont été décrits comme agents antihypertenseurs ou comme intermédiaires de synthèse.

Ils sont notamment décrits dans les brevets américains USP 3 464 987, 3 644 364, 4 013 778 et 4 287 338; le brevet français n° 2 087 936; les brevets européens EP 058 476 et EP 057 546 ou cités dans la littérature technique (Can J. Chem. 1984, 62(6), 1176-80), (Müller, Ramuz, Helv. Chim., Act. 65 (5), 1982, pages 1454-66).

Des composés nouveaux conformes à la présente invention, répondent à la formule (I') suivante :



dans laquelle :

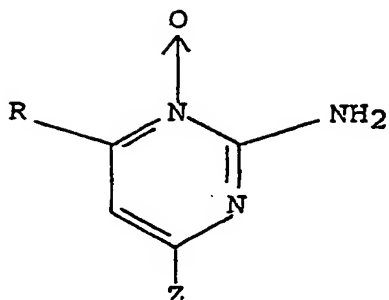
R, R' et Y ont les mêmes significations indiquées dans la formule (I) ci-dessus et X désigne :

(i) un groupement-SR₄, dans lequel R₄ désigne un radical alkyle saturé en C₁-C₁₂, linéaire ou ramifié, pouvant être substitué par un atome d'halogène ou un radical trifluorométhyle, un radical alcényle linéaire en C₂-C₁₂, un radical cycloalkyle en C₃-C₁₀, un radical aralkyle en C₇-C₁₂, un radical phényle éventuellement substitué par un ou deux groupements qui, indépendamment l'un de l'autre, désignent un atome d'halogène, un radical alkyle en C₁-C₆, un radical alcoxy en C₁-C₆ ou un radical trifluorométhyle;

(ii) un groupement -OR₃, dans lequel R₃ a la même signification que R₄, à la condition que lorsque Y désigne un atome d'oxygène, R un groupement alkyle et R' désigne un atome d'hydrogène, R₃ ne désigne pas un radical alkyle en C₁-C₄ ou un radical phényle, éventuellement substitué par un ou deux atomes d'halogène.

Les composés nouveaux de formule (I') peuvent se trouver sous forme de sels d'addition d'acides physiologiquement acceptables.

Les composés conformes à la présente invention répondant à la formule générale (I), sont obtenus à partir d'un dérivé amino-2 pyrimidine oxyde-3 substitué en position 6, de formule suivante :



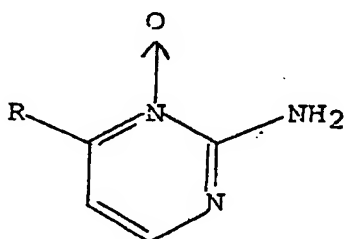
(II)

dans laquelle :

R a la signification indiquée dans la formule générale (I);

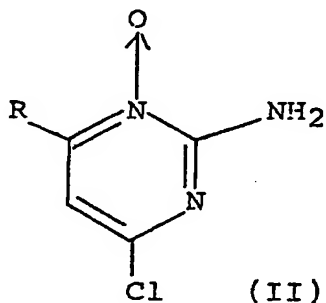
Z désigne un atome d'halogène choisi parmi le chlore ou le brome, un groupement sulfonate tel que tosylate, brosylate ou mésylate ou un groupement phénoxy substitué par des groupes électro-attracteurs, comme les atomes d'halogène ou des groupements nitro.

Les composés particuliers, selon l'invention, répondant à la formule (IA) :

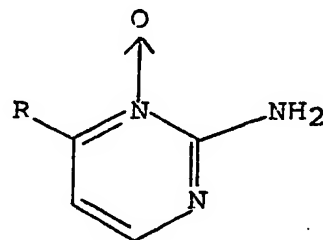
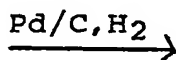


(IA)

dans laquelle R a la signification indiquée dans la formule (I) ci-dessus, sont obtenus par hydrogénolyse des composés de formule (II), dans laquelle Z désigne plus particulièrement un atome de chlore ou de brome. La réduction est effectuée suivant les méthodes classiques décrites dans la littérature technique (D.J. Brown, The pyrimidines, Vol. 16, supplément II, Chapitre X, 360). Leur procédé de préparation peut être représenté par le schéma suivant :



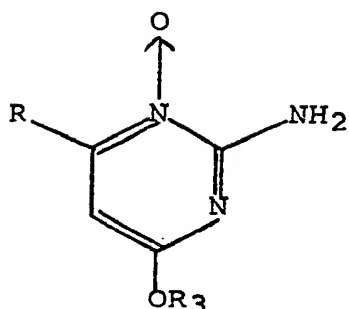
(II)



(IA)

SCHEMA A

Les composés particuliers de formule (IB) :

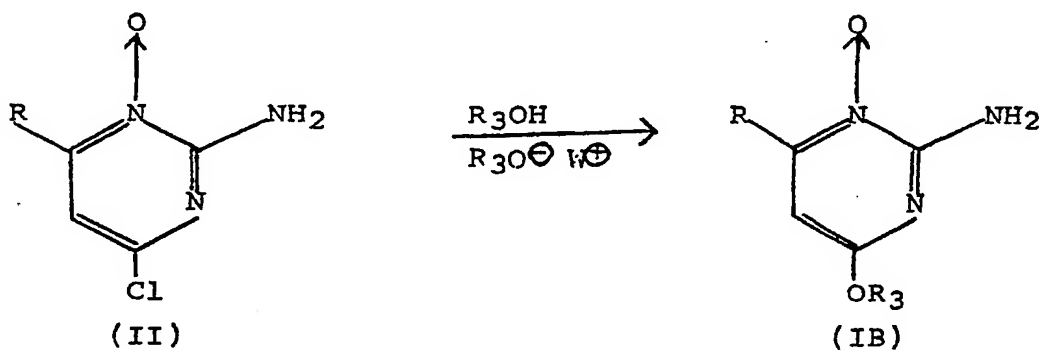


(IB)

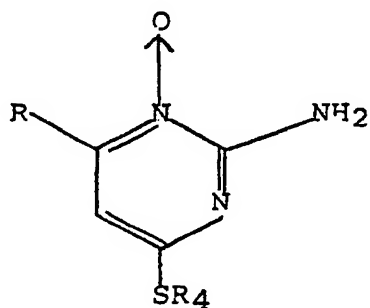
sont obtenus en faisant réagir une solution de l'alcoolate $R_3O^{\ominus} W^{\oplus}$, dans laquelle R_3 a la même signification que celle indiquée pour la formule générale (I) et W désigne un métal alcalin tel que le sodium, le potassium ou le lithium, dans l'alcool correspondant, sur les composés de formule (II) dans laquelle Z désigne le chlore ou le brome, ou un groupement phénoxy substitué par des groupes électro-attracteurs.

On applique la méthode de Williamson telle que décrite dans le brevet européen EP-57 546, à une température comprise entre 40 et 100 °C.

La préparation de ces composés peut être représentée par le schéma suivant :

SCHEMA B

Les composés particuliers de formule (IC) suivante :

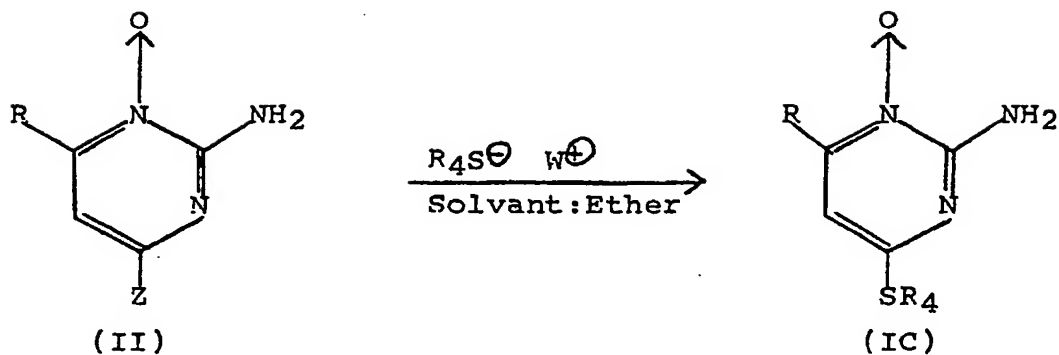


(IC)

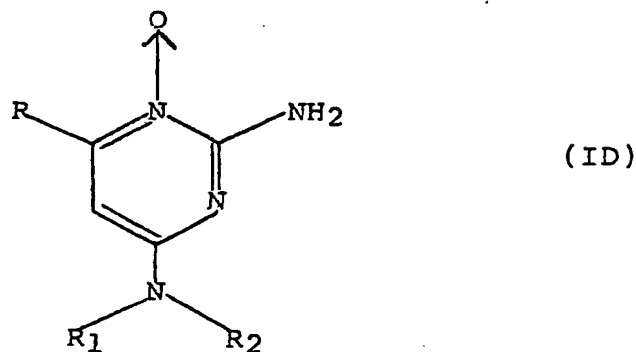
sont préparés en faisant réagir sur les composés de formule (II) un thiolate de formule $R_4S^{\ominus} W^{\oplus}$, dans laquelle R_4 et W ont les significations indiquées précédemment, en présence d'un solvant choisi parmi les éthers, de préférence le Méthylcellosolve ou le diméthyléther de l'éthylèneglycol, à une température de l'ordre de 50 à 150 °C.

On procède suivant les méthodes classiques de la littérature (D.J. Brown, the PYRIMIDINES, Vol. 16, Supplement II, Chapitre VI, Section F).

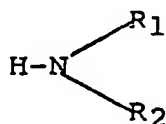
La préparation de ces composés peut être représentée par le schéma suivant :

SCHEMA C

15 Les composés particuliers de formule (ID) suivante :

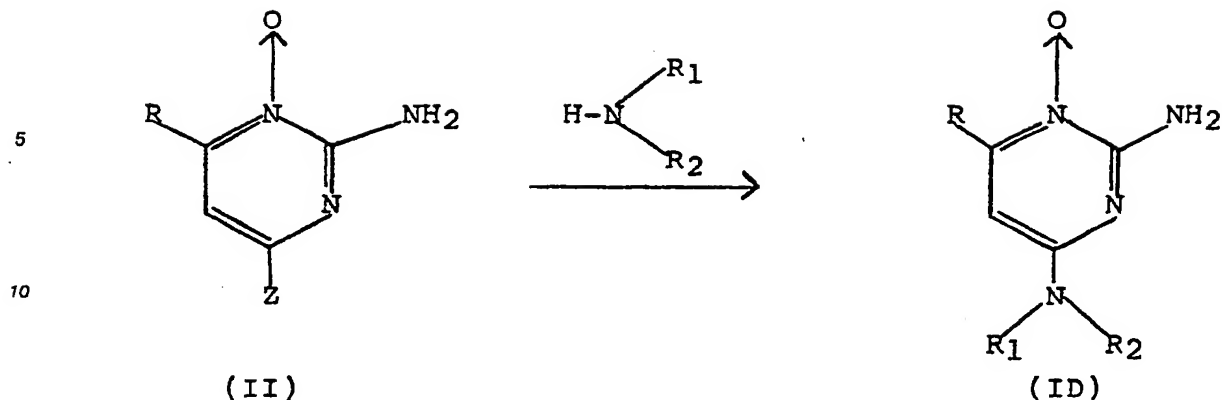


35 sont obtenus en faisant réagir une amine



dans laquelle R₁ et R₂ ont les mêmes significations que celles indiquées pour la formule générale (I), sur les composés de formule (II). On procède en présence d'un solvant qui peut être un alcool, de préférence l'éthanol, ou l'amine servant de réactif et à la fois de solvant, à une température comprise entre 20 et 150 °C, suivant les procédés décrits dans les brevets américains USP 3 644 364 et 3 464 987.

La préparation de ces composés peut être représentée par le schéma suivant :



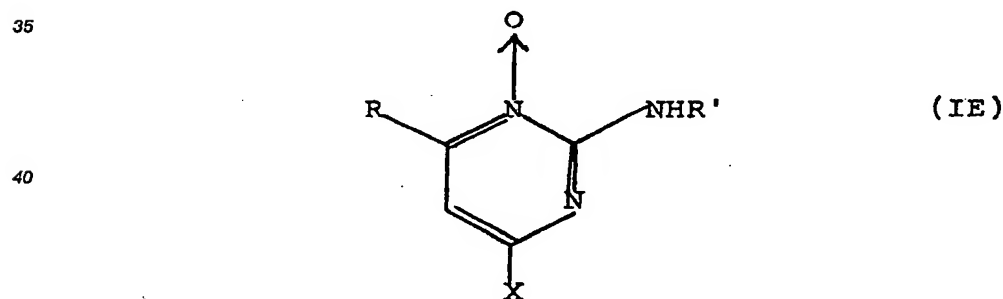
20 Les composés particuliers selon l'invention de formule (I), dans laquelle Y désigne un atome d'oxygène, obtenus selon les différents procédés décrits précédemment, peuvent être transformés en leurs homologues O-sulfates, par sulfatation chimique, selon les méthodes classiques décrites dans la littérature (J. Med. Chem. 1983, 26, p. 1791-1793).

On utilise comme réactif de sulfatation les complexes de trioxyde de soufre-pyridine, de trioxyde de soufre-triéthylamine ou de trioxyde de soufre-éthyl diisopropylamine.

25 Les solvants utilisés sont de préférence le diméthylformamide, l'acétonitrile, le chloroforme ou leurs mélanges binaires. La température est de l'ordre de 0 à 25 °C et le temps de réaction varie entre 1 heure et 24 heures.

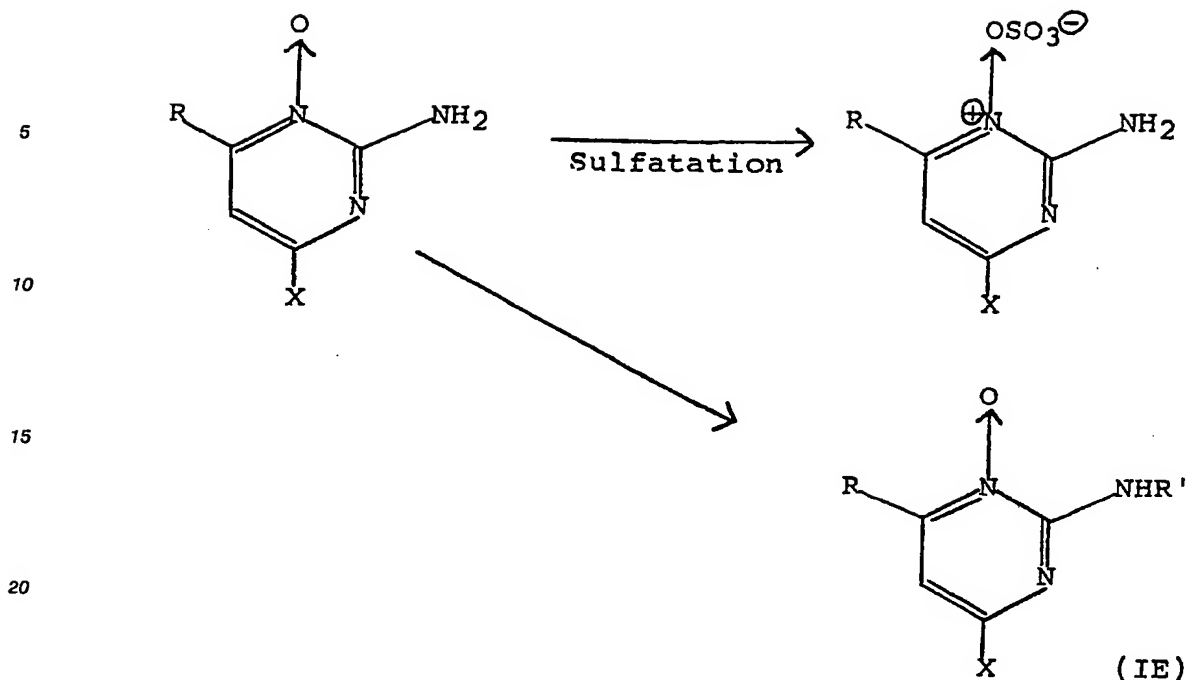
30 Les composés particuliers, selon l'invention, de formule (I) dans laquelle Y désigne un atome d'oxygène, peuvent être transformés en leurs homologues amides, uréides ou carbamates, suivant les méthodes classiques décrites dans la littérature (J. MARCH, Advanced Organic Chemistry, 3ème édition, p. 370) par action respectivement d'un chlorure d'acide, d'un anhydride d'acide, d'un chlorure d'acide carbamique ou d'un chloroformiate d'alkyle; on procède en présence d'une amine tertiaire, telle que la pyridine.

Les composés ainsi obtenus, de formule :



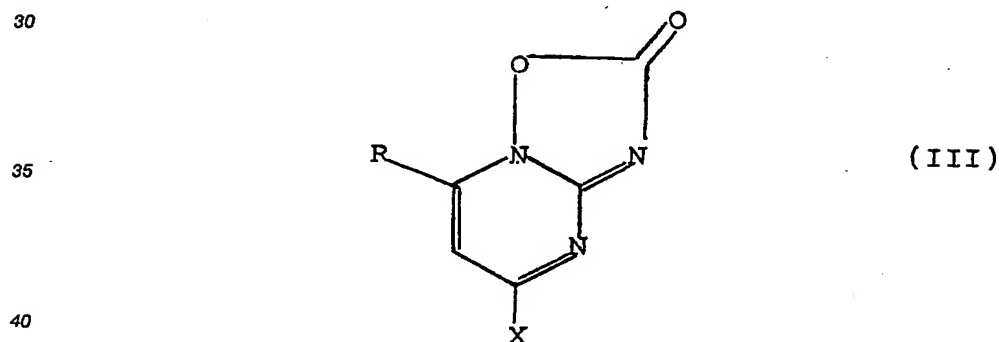
dans laquelle R, R', X ont la même signification que celle indiquée pour la formule (I) définie ci-dessus, sont facilement hydrolysables, en milieu potasse alcoolique, par exemple, et peuvent redonner naissance à leurs précurseurs de formule (I), dans laquelle R' désigne un hydrogène.

50 La transformation des composés de formule (I) dans laquelle Y est l'oxygène et R' est l'hydrogène, en leurs homologues O-sulfates, amides, uréides ou carbamates, peut être représentée par le schéma suivant :

SCHEMA E

25

Les composés de formule (IE), conformes à l'invention, peuvent constituer des intermédiaires pour la synthèse des oxadiazolopyrimidines de formule (III) suivante :



dans laquelle R et X ont la signification indiquée dans la formule générale (I).

45 Les composés (III) sont obtenus par cyclisation-élimination interne des dérivés carbamates ou uréides de formule (IE) selon les méthodes décrites dans la littérature (J.C. MÜLLER, Helvetica Chimica Acta, Vol. 66, 1983, p. 669-672).

Les composés de formule (III) et leurs sels sont nouveaux, à l'exception du composé suivant : 2-oxo-2,8-dihydro[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pyrimidine carbamate, qui est décrit dans le document (MÜLLER, RAMUZ, Helvetica Chimica Acta 65 (5), 1982, p. 1454-66) et constituent un autre objet de l'invention. Ils peuvent recevoir des applications diverses et notamment dans l'utilisation pour le traitement et la prévention de la chute des cheveux.

50 Les compositions conformes à la présente invention, contenant dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un composé répondant à la formule (I) ou un de ses sels d'addition d'acides physiologiquement acceptables, peuvent être appliquées dans le domaine cosmétique ou pharmaceutique, notamment en application topique. Elles sont destinées pour le traitement et la prévention de la chute des cheveux et notamment de la pelade, de l'alopécie ainsi que des dermatites desquamantes.

55 Ces compositions peuvent comporter, à titre de milieu physiologiquement acceptable, tout milieu approprié pour l'application topique, soit en cosmétique, soit en pharmacie, et qui soit compatible avec la

substance active.

Les composés conformes à l'invention peuvent se trouver dans ce milieu, soit à l'état dissous, soit à l'état dispersé, notamment sous forme micronisée.

Les compositions destinées à être utilisées en pharmacie se présentent sous forme d'onguent, de teinture, de crème, de pommade, de poudre, de timbre, de tampon imbibé, de solution, d'émulsion ou de dispersion vésiculaire, de lotion, de gel, de spray ou de suspension. Elles peuvent être, soit anhydres, soit aqueuses, selon l'indication clinique.

Les composés selon l'invention sont présents dans ces compositions pharmaceutiques à des concentrations comprises entre 0,1 et 10% en poids, et en particulier comprises entre 0,2 et 5% en poids.

Les compositions cosmétiques sont notamment destinées à être utilisées sous forme de lotion, de gel, de savon, de shampoing, d'aérosol ou de mousse et contiennent, dans un support cosmétiquement acceptable, au moins un composé de formule (I) ou l'un de ses sels d'addition d'acides.

La concentration de ces composés de formule (I) dans ces compositions est, de préférence, comprise entre 0,01 et 5% en poids et en particulier entre 0,05 et 3% en poids.

Les compositions conformes à l'invention peuvent contenir différents additifs habituellement utilisés en cosmétique ou en pharmacie et en particulier des substances actives, telles que des agents hydratants comme la thiamorpholinone et ses dérivés ou l'urée; des agents antiséborrhéiques, tels que la S-carboxyméthylcystéine, la S-benzylcystéamine, et leurs dérivés; la thioxolone.

Les composés conformes à l'invention peuvent être associés à des composés améliorant encore leur activité sur la repousse et/ou sur le freinage de la chute des cheveux, tels que plus particulièrement les composés suivants :

- les esters d'acide nicotinique, dont plus particulièrement les nicotinates d'alkyle en C₁-C₆ et notamment le nicotinate de méthyle;
- les agents anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens bien connus dans l'état de la technique et en particulier l'hydrocortisone, ses sels et ses dérivés, l'acide niflumique;
- les rétinoïdes et plus particulièrement l'acide t-trans rétinolique appelé encore trétinoïne, l'isotrétinoïne, le rétinol ou la vitamine A et ses dérivés, tels que l'acétate, le palmitate ou le propionate, le motrétinide, l'étrétinate, le t-trans rétinolate de zinc;
- les agents antibactériens choisis plus particulièrement parmi les macrolides, les pyranosides et les tétracyclines et notamment l'érythromycine;
- les agents antagonistes de calcium, tels que plus particulièrement la cinnarizine et le diltiazem;
- des hormones, telles que l'œstriol ou des analogues ou la thyroxine et ses sels;
- des agents antiandrogènes, tels que l'oxendolone, la spironolactone, le diéthylstilbestrol;
- des capteurs de radicaux OH, tels que le diméthylsulfoxyde.

On peut également associer avec les composés de l'invention, éventuellement en mélange avec les autres, des composés tels que le Diazoxyde correspondant au méthyl-3 chloro-7 2H benzothiadiazine 1,2,4-dioxyde-1,1; la Spiroxasone ou 7-(acétylthio)-4',5'-dihydrospiro[androst 4-ène-17,2'-(3'H)furan]-3 one; des phospholipides, tels que la lécithine; les acides linoléique et linoléique; l'acide salicylique et ses dérivés décrits plus particulièrement dans le brevet français 2 581 542, et plus particulièrement les dérivés d'acide salicylique porteurs d'un groupement alcanoylé ayant 2 à 12 atomes de carbone en position 5 du cycle benzénique; des acides hydroxycarboxyliques ou céto-carboxyliques et leurs esters, des lactones et leurs sels correspondants; l'anthraline ou la trihydroxy-1,8,9 anthracène, les caroténoïdes, les acides eicosatétraénoïque-5,8,11,14 ou eicosatriénoïque-5,8,11, leurs esters et amides.

Les composés conformes à l'invention peuvent également être associés à des agents tension-actifs dont plus particulièrement ceux choisis parmi les agents tension-actifs non ioniques et amphotères.

Parmi les tensio-actifs non ioniques, on citera plus particulièrement les polyhydroxypropyléthers décrits notamment dans les brevets français n° 1 477 048; 2 091 516; 2 169 787; 2 328 763; 2 574 786; les alkyl-(C₈-C₉)phénols oxyéthylénés comportant de 1 à 100 moles d'oxyde d'éthylène et de préférence 5 à 35 moles d'oxyde d'éthylène; les alkyl polyglycosides de formule :



dans laquelle n varie de 8 à 15 inclus et x de 1 à 10 inclus.

Parmi les agents tensio-actifs amphotères, on citera plus particulièrement les amphocarboxyglycinates et les amphocarboxypropionates définis dans le dictionnaire CTFA, 3ème édition, 1982, et vendus, notamment, sous la dénomination MIRANOL® par la Société MIRANOL.

Les composés, selon l'invention, peuvent être introduits dans des supports qui améliorent encore l'activité au niveau de la repousse, en présentant à la fois des propriétés avantageuses sur le plan cosmétique, telles que des mélanges volatils ternaires d'alkyléther d'alkylène glycol, en particulier d'alkyle en C₁-C₄, éther d'alkylène en C₁-C₄ glycol ou de dialkylène glycol, de préférence de dialkylène en C₁-C₄.

glycol, d'alcool éthylique et d'eau, le solvant glycolique désignant plus particulièrement le monoéthyléther de l'éthylène glycol, le monométhyléther du propylèneglycol, le monométhyléther du diéthylèneglycol.

Les composés conformes à l'invention peuvent également être introduits dans des supports gélifiés ou épaissis, tels que des supports essentiellement aqueux gélifiés par des hétérobiopolysaccharides, tels que la gomme de xanthane ou les dérivés de cellulose, des supports hydroalcooliques gélifiés par des polyhydroxy éthylacrylates ou méthacrylates ou des supports essentiellement aqueux épaissis en particulier par des acides polyacryliques réticulés par un agent polyfonctionnel, tel que les Carbopol vendus par la Société GOODRICH.

Ces compositions peuvent également contenir des agents conservateurs, des agents stabilisants, des agents régulateurs de pH, des agents modificateurs de pression osmotique, des agents émulsifiants, des filtres UVA et UVB, des agents antioxydants, tels que 1 α -tocophérol, le butylhydroxyanisole, le butylhydroxytoluène.

Le milieu physiologiquement acceptable peut être constitué par de l'eau ou un mélange d'eau et d'un solvant ou un mélange de solvants, les solvants étant choisis parmi les solvants organiques acceptables sur le plan cosmétique ou pharmaceutique et choisis plus particulièrement parmi les alcools inférieurs en C₁-C₄, comme l'alcool éthylique, l'alcool isopropylique, l'alcool tertiobutylique, les alkylèneglycols, les alkyléthers d'alkylèneglycol et de dialkylèneglycol, tels que le monoéthyléther d'éthylèneglycol, le monométhyléther de propylèneglycol, le monométhyléther de diéthylèneglycol. Les solvants, lorsqu'ils sont présents, le sont dans des proportions comprises entre 1 et 80% en poids par rapport au poids total de la composition.

Les milieux physiologiquement acceptables peuvent être épaissis à l'aide d'agents épaississants habituellement utilisés en cosmétique ou pharmacie, et on peut plus particulièrement citer les hétérobiopolysaccharides tels que la gomme de xanthane, les scléroglycanes, les dérivés de cellulose comme les éthers de cellulose, les polymères acryliques, réticulés ou non.

Les épaississants sont présents de préférence dans des proportions comprises entre 0,1 et 5% en poids et en particulier entre 0,4 et 3% en poids par rapport au poids total de la composition.

L'invention a également pour objet un procédé de traitement cosmétique des cheveux ou du cuir chevelu, consistant à leur appliquer au moins une composition telle que définie ci-dessus, en vue d'améliorer l'esthétique de la chevelure.

Un autre objet de l'invention est constitué par l'utilisation de la composition contenant les composés de formule (I) définie ci-dessus, pour la préparation d'un médicament ayant pour effet d'induire ou de stimuler la croissance des cheveux et de freiner leur chute.

Le traitement consiste principalement à appliquer sur les zones alopéciques du cuir chevelu d'un individu, la composition telle que définie ci-dessus.

Le mode d'application préféré consiste à appliquer 1 à 2 g de la composition sur la zone alopécique, à une fréquence de une à deux applications par jour, pendant 1 à 7 jours par semaine et ceci pendant une durée de 1 à 6 mois.

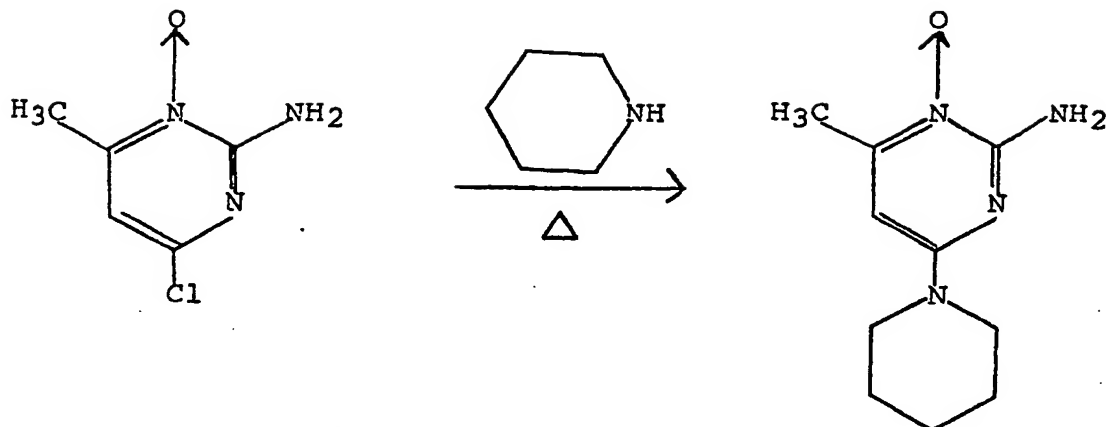
Les compositions peuvent notamment être utilisées dans le traitement de la pelade, de la chute des cheveux, des dermatites desquamantes.

Les exemples suivants sont destinés à illustrer l'invention sans pour autant présenter un caractère limitatif.

EXEMPLES DE PREPARATION

EXEMPLE 1

Amino-2 méthyl-4 pipéridino-6 pyrimidine oxyde-3

Mode opératoire :

15 g ($9,35 \cdot 10^{-2}$ mole) d' amino-2 méthyl-4 chloro-6 pyrimidine oxyde-3 sont introduits en suspension dans 150 ml de pipéridine. Le mélange est chauffé à 100°C pendant 8 heures. Après refroidissement du milieu réactionnel, le précipité est filtré, lavé avec de la pipéridine puis l'éther éthylique. Il est ensuite ajouté à 35 ml d'une solution aqueuse de soude à 10% contenant 6 g de chlorure de sodium; on laisse agiter 1/2 heure puis on filtre le précipité résultant qui, après séchage, est recristallisé dans le système eau-éthanol (80/20).

Masse obtenue = 12,5 g

Rendement = 64%.

P.F. = 262°C .

Analyse élémentaire pour $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$; PM = 208.				
	C	H	N	O
Calculé	57,69	7,69	26,92	7,69
Trouvé	57,76	7,73	26,81	7,71

Les spectres de RMN ^1H et ^{13}C ainsi que le spectre de masse sont conformes à la structure.

EXEMPLE 2Amino-2 méthyl-4 pyrrolidino-6 pyrimidine oxyde-3Mode opératoire :

Dans un tricol de 250 ml muni d'un agitateur magnétique, d'un thermomètre et d'un réfrigérant, on place 9 g ($5,61 \cdot 10^{-2}$ mole) d' amino-2 méthyl-4 chloro-6 pyrimidine oxyde-3 en suspension dans 90 ml de pyrrolidine. On agite le milieu réactionnel pendant 2 heures à température ambiante, soit 25°C . Après avoir refroidi à 5°C , on filtre le précipité sur verre fritté. On le lave par 100 ml d'acétone puis par 2x100 ml d'éther éthylique. Masse obtenue = 8,85 g.

Le précipité est recristallisé dans un mélange acétonitrile-eau (95/5). On obtient un précipité en paillettes blanches.

Masse obtenue = 4,70 g

Rendement = 43%.

P.F. = 260 °C (décomposition).

5

Analyse élémentaire pour $C_9H_{14}N_4O$; PM = 194				
	C	H	N	O
Calculé	55,67	7,22	28,86	8,25
Trouvé	55,69	7,29	29,03	8,37

10

Les spectres de RMN ^{13}C et de masse sont conformes à la structure.

15

EXEMPLE 3

20 Amino-2 méthyl-4 morpholino-6 pyrimidine oxyde-3

Mode opératoire :

25 Dans un tricol de 100 ml muni d'un agitateur magnétique, d'un thermomètre et d'un réfrigérant, on place 5 g ($3,12 \cdot 10^{-2}$ mole) d' amino-2 méthyl-4 chloro-6 pyrimidine oxyde-3 en suspension dans 50 ml de morpholine. On agite le milieu réactionnel pendant 2 heures à température ambiante, soit 25 °. Après avoir refroidi à 5 °, on filtre le précipité sur verre fritté. On le lave par 2x50 ml d'acétone puis par 2x50 ml d'éther éthylique. Masse obtenue = 9,10 g.

30 On reprend le précipité dans 90 ml de potasse alcoolique à 10%. On agite 1 heure puis on filtre sur un verre fritté préalablement rempli de silice. La solution est évaporée à sec.

Le précipité est recristallisé dans un mélange acétonitrile-eau (90/10).

Masse obtenue = 2,1 g.

Rendement = 35%.

35 P.F. > 260 °C.

40

Analyse élémentaire pour $C_9H_{14}N_4O_2$; PM = 210				
	C	H	N	O
Calculé	51,43	6,66	26,67	15,24
Trouvé	51,48	6,71	26,57	15,48

45

Les spectres de RMN ^{13}C et de masse sont conformes à la structure.

EXEMPLE 4

50

Amino-2 méthyl-4 thiomorpholino-6 pyrimidine oxyde-3

55 On suit le mode opératoire décrit à l'exemple 3, mais en utilisant la thiomorpholine.

Température : 25 °C

Temps : 2 heures

Recristallisation dans acétonitrile-éthanol (90/10)

Rendement = 42%.

P.F. = 243 °C.

Analyse élémentaire pour $C_9H_{14}N_4OS$; PM = 226					
	C	H	N	O	S
Calculé	47,78	6,19	24,78	7,08	14,16
Trouvé	47,88	6,25	24,86	7,22	14,03

Les spectres de RMN ^{13}C et de masse sont conformes à la structure.

EXEMPLE 5Amino-2 méthyl-4 (N-méthylpipérazino)-6 pyrimidine oxyde-3

On suit le mode opératoire décrit à l'exemple 3, en utilisant la N-méthylpipérazine.

Température : 30 °C

Temps : 18 heures

Recristallisation dans le système acétonitrile-éthanol (50/50)

Rendement = 36%

P.F. = 220 °C.

Analyse élémentaire pour $C_{10}H_{17}N_5O \cdot 1/4H_2O$; PM = 223				
	C	H	N	O
Calculé	52,75	7,69	30,77	8,79
Trouvé	52,90	7,66	30,95	8,83
Calculé avec 0,25 mol H_2O .				

Les spectres de RMN ^{13}C et de masse sont conformes à la structure.

EXEMPLE 6Amino-2 méthyl-4 diéthylamino-6 pyrimidine oxyde-3Mode opératoire :

Dans un tricol de 250 ml muni d'un agitateur magnétique, d'un thermomètre et d'un réfrigérant, on place 10 g ($6,24 \cdot 10^{-2}$ mole) d' amino-2 méthyl-4 chloro-6 pyrimidine oxyde-3 en suspension dans 70 ml d'éthanol. On ajoute à température ambiante 10 équivalents de diéthylamine, soit 60 ml. Le milieu réactionnel est chauffé à 50 °C pendant 24 heures. On refroidit à 5 °C puis on ajoute 70 ml de potasse alcoolique à 10%.

On agite 1 heure. On filtre sur un verre fritté préalablement rempli de silice. La solution est évaporée à sec. Masse obtenue = 9,5 g.

Le précipité est recristallisé dans l'acétonitrile. Masse = 7,15 g.

Rendement = 58%

P.F. = 188° C.

Analyse élémentaire pour C ₉ H ₁₆ N ₄ O ; PM = 196				
	C	H	N	O
Calculé	55,10	8,16	28,57	8,16
Trouvé	54,93	8,13	28,77	8,40

Les spectres de RMN ¹³C et de masse sont conformes à la structure.

EXEMPLE 7

Amino-2 méthyl-4 diméthylamino-6 pyrimidine oxyde-3

On suit le mode opératoire décrit à l'exemple 6, en utilisant la diméthylamine.

Température : 25° C

Temps : 3 heures

Recristallisation dans le système acétonitrile-eau (90/10)

Rendement = 67%

P.F. = 222° C

Analyse élémentaire pour C ₇ H ₁₂ N ₄ O ; PM = 168				
	C	H	N	O
Calculé	50,00	7,14	33,33	9,52
Trouvé	49,99	7,16	33,29	9,64

Les spectres de RMN ¹³C, ¹H et de masse sont conformes à la structure.

EXEMPLE 8

Amino-2 méthyl-4 diallylamino-6 pyrimidine oxyde-3

Mode opératoire :

Dans un tricol de 100 ml muni d'un agitateur magnétique, d'un thermomètre et d'un réfrigérant, on place 5 g (3,12.10⁻² mole) d'amino-2 méthyl-4 chloro-6 pyrimidine oxyde-3 en suspension dans 50 ml d'éthanol. On ajoute à température ambiante 2,2 équivalents de diallylamine, soit 6,7 g. Le milieu réactionnel est chauffé à 60° C pendant 24 heures.

On refroidit à 5° C puis on filtre le précipité correspondant au reste de l'amino-2 méthyl-4 chloro-6 pyrimidine oxyde-3. La solution est évaporée à sec. On additionne de l'éthanol chlorhydrique jusqu'à pH acide. Par addition d'éther éthylique, on précipite le monochlorhydrate de l'amino-2 méthyl-4 diallylamino-6 pyrimidine oxyde-3.

Ce précipité est recristallisé dans un mélange acétone/éthanol.

Masse obtenue = 1 g

Rendement = 12%

PF = 166 °C

Le dérivé est isolé sous forme de son chlorhydrate.

5

Analyse élémentaire pour $C_{11}H_{17}N_4OCl$; PM = 256,5					
	C	H	N	O	Cl
Calculé	51,45	6,63	21,83	6,23	13,84
Trouvé	51,56	6,65	21,92	6,38	13,72

10

Les spectres de RMN et de masse sont conformes à la structure.

15

EXEMPLE 9

20

Amino-2 méthyl-4(n-butylamino)-6 pyrimidine oxyde-3

On suit le mode opératoire décrit dans l'exemple 2, en utilisant la n-butylamine.
Température : 55 °C

25 Temps : 18 heures

Recristallisation dans le système acétonitrile-eau (70/30)

Rendement = 49%

P.F. = 216 °C.

30

Analyse élémentaire pour $C_9H_{15}N_4O$; PM = 196				
	C	H	N	O
Calculé	55,10	8,16	28,57	8,16
Trouvé	54,91	8,22	28,72	8,25

35

Les spectres de RMN 1H et de masse sont conformes à la structure.

40

EXEMPLE 10

45

Amino-2 méthyl-4 benzylamino-6 pyrimidine oxyde-3

On suit le mode opératoire décrit dans l'exemple 2, en utilisant la benzylamine.
Température : 60 °C

50 Temps : 6 heures

Recristallisation dans le système eau-éthanol (75/25)

Rendement = 53%

P.F. = 226 °C

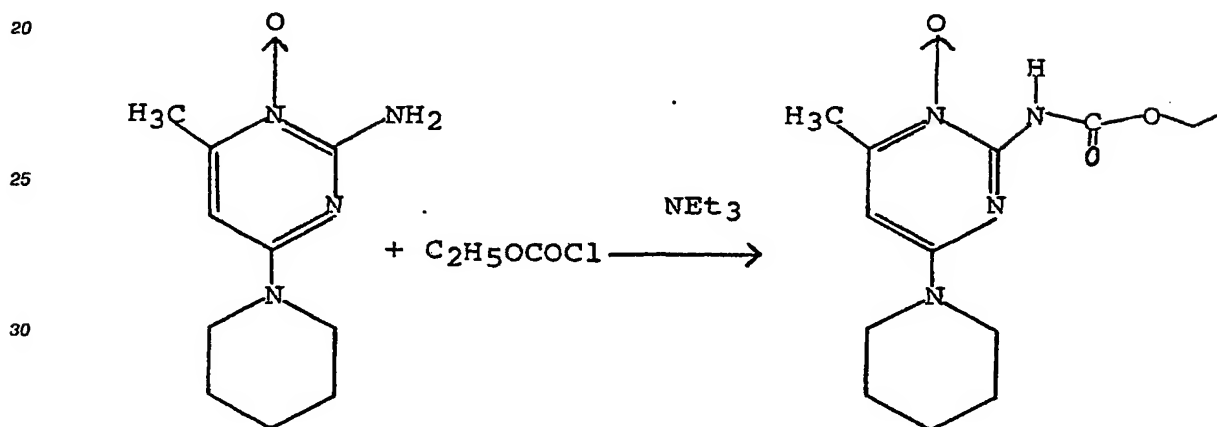
55

Analyse élémentaire pour $C_{12}H_{14}N_4O$; PM = 230				
	C	H	N	O
Calculé	62,60	6,09	24,35	6,95
Trouvé	62,69	6,02	24,43	7,06

Les spectres de RMN 1H et de masse sont conformes à la structure.

EXEMPLE 11

Ethoxycarbonylamino-2 méthyl-4 pipéridino-6 pyrimidine oxyde-3



Par action du chloroformate d'éthyle sur l'2-amino-4-méthyl-4 pipéridino-6 pyrimidine oxyde-3, en présence de triéthylamine, on obtient le carbamate d'éthyle attendu.

Mode opératoire :

Dans un tricol de 50 ml muni d'un agitateur magnétique, d'un thermomètre et d'une ampoule à addition, on place 2 g ($1,25 \cdot 10^{-2}$ mole) d'2-amino-4-méthyl-4 pipéridino-6 pyrimidine oxyde-3 en suspension dans 20 ml de dichlorométhane préalablement séché sur tamis moléculaire. On ajoute 1 équivalent de triéthylamine, soit 1,35 ml. On refroidit le milieu réactionnel à $0^\circ C$ et on additionne goutte à goutte 1 équivalent de chloroformate d'éthyle, soit 1,05 g. On laisse revenir à température ambiante ($25^\circ C$) et on agite 2 heures.

On ajoute 10 ml d'eau au milieu réactionnel. La phase organique est extraite par :

- 10 ml d'acide chlorhydrique 1%
- 10 ml d'une solution de carbonate de sodium 1%
- 2 x 10 ml d'eau

puis séchée sur sulfate de sodium.

Après filtration sur papier, la solution est évaporée. On obtient un précipité blanc.

Masse obtenue = 2 g.

Ce précipité est recristallisé dans 45 ml d'eau.

Masse obtenue = 1,60 g

Rendement = 60%

P.F. = $134^\circ C$

EP 0 420 707 A1

Analyse élémentaire pour $C_{13}H_{20}N_4O_3$; PM = 280				
	C	H	N	O
Calculé	55,71	7,14	20,00	17,14
Trouvé	55,80	7,18	20,09	17,05

5

10 Les spectres de RMN ^{13}C et de masse sont conformes à la structure.

EXEMPLE 12

15

Acétamido-2 méthyl-4 diméthylamino-6 pyrimidine oxyde-3

20 Suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 11, on fait réagir le chlorure d'acétyle, en présence de triéthylamine, sur l'acétamido-2 méthyl-4 diméthylamino-6 pyrimidine oxyde-3.

Température : 25 °C

Temps : 2 heures

Recristallisation dans l'acétate d'éthyle-méthanol (50/50)

Rendement = 10%

25 P.F. = 208 °C

Analyse élémentaire pour $C_9H_{14}N_4O_2$; PM = 210				
	C	H	N	O
Calculé	51,43	6,67	26,67	15,24
Trouvé	51,32	6,66	26,66	15,36

30

35

Les spectres de RMN ^{13}C et de masse sont conformes à la structure.

EXEMPLE 13

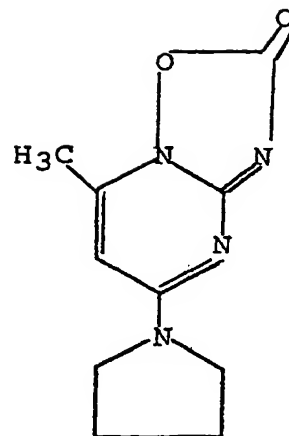
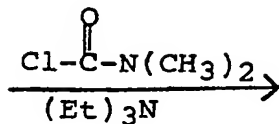
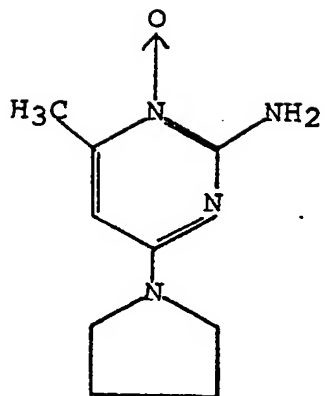
40

Méthyl-7 pyrrolidino-5-2H-oxadiazolo-1,2,4 [2,3a]pyrimidine-oxo-2

45

50

55

Mode opératoire :

Dans un tricol de 50 ml muni d'un agitateur magnétique, d'un thermomètre et d'une ampoule à addition, on place 2 g ($1,25 \cdot 10^{-2}$ mole) d'amino-2 méthyl-4 pyrrolidino-6 pyrimidine oxyde-3 en suspension dans 20 ml de dichlorométhane préalablement séché sur tamis moléculaire. On ajoute 2 équivalents de triéthylamine, soit 2,9 ml. On refroidit le milieu réactionnel à 0° C. On additionne goutte à goutte 2 équivalents de diméthylcarbamoylchlorure, soit 2,2 g. On laisse revenir à température ambiante (25°) et on agite 2 heures.

On refroidit à 0° C puis on filtre le précipité correspondant au chlorhydrate de triéthylamine. La solution est évaporée à sec. On reprend le solide obtenu dans de l'éthanol. Après avoir agité 1 heure, on filtre le précipité. Ce précipité est recristallisé dans de l'éthanol.

Masse obtenue = 0,5 g

Rendement = 23%

P.F. = 255° C (décomposition)

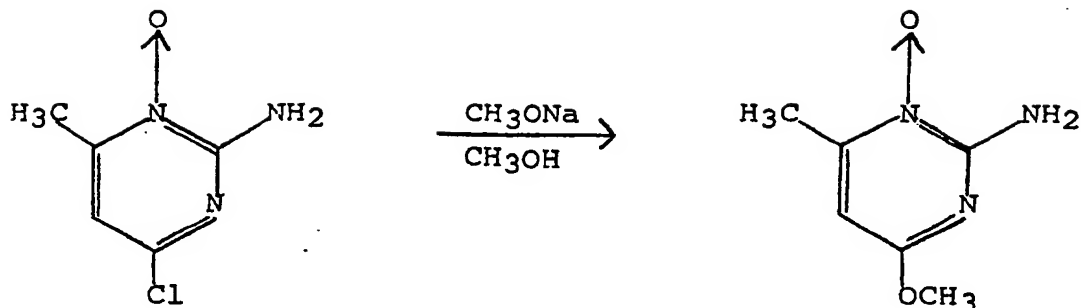
Analyse élémentaire pour
 $C_{10}H_{12}N_4O_2 \cdot 1/5H_2O$; PM = 220

	C	H	N	O
Calculé	53,66	5,54	25,05	15,74
Trouvé	53,96	5,51	25,25	15,66

Les spectres de RMN 1H et de masse sont conformes à la structure attendue.

EXEMPLE 14

Amino-2 méthyl-4 méthoxy-6 pyrimidine oxyde-3



On dissout 10 g de sodium dans 750 ml de méthanol. On ajoute 50 g d'2-amino-4-chloro-6-méthyl-3-pyrimidine oxyde-3 et on porte le milieu réactionnel à reflux pendant 4 heures. On évapore le solvant, le mélange est dissous dans 250 ml d'eau et 30 ml d'acide chlorhydrique concentré, filtré puis basifié par addition de soude. Le précipité blanc obtenu est recristallisé dans de l'eau.

Rendement = 43%

P.F. = 210 °C

20

Analyse élémentaire pour $C_6H_9N_3O_2 \cdot 0,15 H_2O$; PM = 155

	C	H	N	O
Calculé	45,66	5,90	26,63	21,81
Trouvé	45,77	5,93	26,56	21,84

Les spectres ^{13}C RMN et de masse sont conformes à la structure attendue.

EXEMPLE 15

Amino-2 méthyl-4 éthoxy-6 pyrimidine oxyde-3

On suit le mode opératoire décrit à l'exemple 14, en utilisant l'éthanol.

Température : 80 °C

Temps : 4 heures

Après mise à sec du mélange réactionnel et addition d'éther, on filtre le précipité obtenu. On évapore les eaux-mères et on précipite par de l'acétone. Le précipité blanc obtenu est recristallisé dans un mélange acétone/eau.

Rendement = 25%

P.F. = 155 °C

50

Analyse élémentaire pour $C_7H_{11}N_3O_2$; PM = 169

	C	H	N	O
Calculé	49,70	6,51	24,85	18,93
Trouvé	49,34	6,6	24,63	18,69

Les spectres 1H , ^{13}C RMN et de masse sont conformes à la structure attendue.

EXEMPLE 165 Amino-2 méthyl-4 butyloxy-6 pyrimidine oxyde-3

On suit le mode opératoire décrit à l'exemple 14, en utilisant le butanol.

Température : 118 °C

Temps : 4 heures

10 Recristallisation dans un mélange éther de Pétrole/Acétone.

Rendement = 34%

P.F. = 137 °C

15

Analyse élémentaire pour C ₉ H ₁₅ N ₃ O ₂ ; PM = 197				
	C	H	N	O
Calculé	54,82	7,61	21,32	16,24
Trouvé	54,74	7,65	21,20	16,41

20

Les spectres ¹H RMN et de masse sont conformes à la structure attendue.

25

EXEMPLE 1730 Amino-2 méthyl-4(méthyl-1)éthoxy-6 pyrimidine oxyde-3

On suit le mode opératoire décrit à l'exemple 14, mais en utilisant l'isopropanol.

Température : reflux

Temps : 48 heures

35 Recristallisation dans un mélange acétonitrile-eau (98/2)

Rendement = 10%

P.F. = 190 °C

40

Analyse élémentaire pour C ₈ H ₁₃ N ₃ O ₂ ; PM = 183				
	C	H	N	O
Calculé	52,46	7,10	22,95	17,49
Trouvé	52,44	7,20	22,92	17,58

45

Les spectres ¹H RMN et de masse sont conformes à la structure attendue.

50

EXEMPLE 1855 Amino-2 méthyl-4(diméthyl-2,2)propyloxy-6 pyrimidine oxyde-3

On dissout 0,32 g de sodium dans 50 ml de diméthyl-2,2 propanol-1 à chaud. On ajoute 2 g (0,0125 mol) d' amino-2 méthyl-4 chloro-6 pyrimidine oxyde-3 et on porte le milieu réactionnel à 105 °C pendant 22

heures. On verse le mélange encore chaud dans 300 ml d'une solution aqueuse de soude à 10%. On extrait avec de l'acétate d'éthyle et on sèche la phase organique avec du sulfate de sodium. On concentre et on obtient une huile brune. On filtre sur gel de silice en utilisant un gradient d'élution avec acétate d'éthyle et méthanol. Après évaporation, on obtient un produit brut solide qui est recristallisé dans un

Rendement = 11%

P.F. = 213 °C

Analyse élémentaire pour $C_{10}H_{17}N_3O_2$; PM = 211				
	C	H	N	O
Calculé	56,87	8,06	19,90	15,16
Trouvé	56,74	8,04	19,80	15,15

Les spectres 1H RMN et de masse sont conformes à la structure attendue.

EXEMPLE 19

Amino-2 méthyl-4(cyclohexyl-1)méthoxy-6 pyrimidine oxyde-3

On suit le mode opératoire décrit à l'exemple 14, en utilisant le cyclohexylméthanol.

Température : 85 °C

Temps : 5 heures

Recristallisation dans un mélange acétonitrile-eau (98/2)

Rendement = 30%

P.F. = 161 °C

Analyse élémentaire pour $C_{12}H_{19}N_3O_2$, 0,1 H_2O ; PM = 237				
	C	H	N	O
Calculé	60,25	8,04	17,57	14,13
Trouvé	60,26	8,05	17,60	14,10

Les spectres 1H RMN et de masse sont conformes à la structure attendue.

EXEMPLE 20

Amino-2 méthyl-4(hexenyl-5)oxy-6 pyrimidine oxyde-3

On suit le mode opératoire décrit à l'exemple 14, en utilisant l'hexène-5 ol-1.

Température : 85 °C

Temps : 3 heures 15 minutes

Recristallisation dans l'acétonitrile

Rendement = 27%

P.F. = 103 °C

Analyse élémentaire pour $C_{11}H_{17}N_3O_2$, 0,1 H_2O ; PM = 223				
	C	H	N	O
Calculé	58,66	7,65	18,66	15,01
Trouvé	58,68	7,65	18,52	14,93

Les spectres 1H RMN et de masse sont conformes à la structure attendue.

EXEMPLE 21

Amino-2 méthyl-4 benzyloxy-6 pyrimidine oxyde-3

On suit le mode opératoire décrit à l'exemple 14, en utilisant l'alcool benzylique.

Température : $83^\circ C$

Temps : 2 heures 30 minutes

Recristallisation dans un mélange acétonitrile-eau (98/2)

Rendement = 45%

P.F. = $188^\circ C$

Analyse élémentaire pour $C_{12}H_{13}N_3O_2$; PM = 231				
	C	H	N	O
Calculé	62,33	5,62	18,18	13,85
Trouvé	62,40	5,59	18,06	13,89

Les spectres 1H RMN et de masse sont conformes à la structure attendue.

EXEMPLE 22

Amino-2 méthyl-4(diméthyl-2,4)phényloxy-6 pyrimidine oxyde-3

On suit le mode opératoire décrit à l'exemple 14, en utilisant le diméthyl-2,4 phénol.

Température : $75^\circ C$

Temps : 4 heures

Recristallisation dans un mélange acétonitrile-eau (95/5)

Rendement = 60%

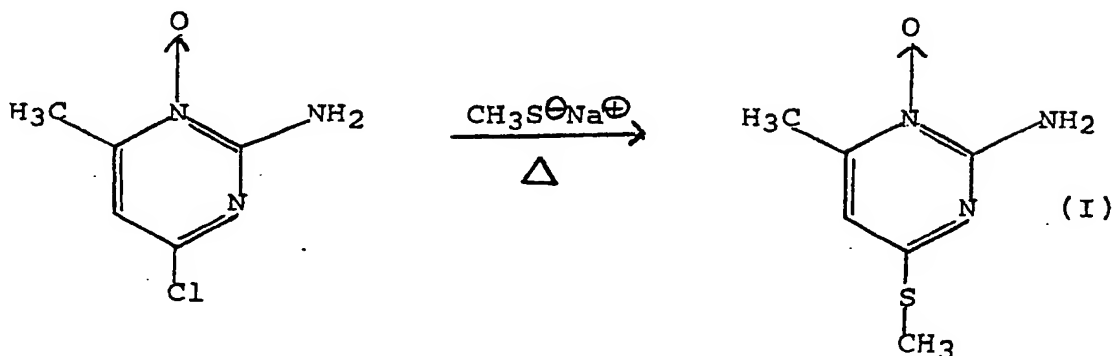
P.F. = $214^\circ C$

Analyse élémentaire pour $C_{13}H_{15}N_3O_2$; PM = 245				
	C	H	N	O
Calculé	63,67	6,12	17,14	13,06
Trouvé	63,60	6,16	17,16	13,19

Les spectres ^{13}C , ^1H RMN et de masse sont conformes à la structure attendue.

EXEMPLE 23

Amino-2 méthyl-4 méthylthio-6 pyrimidine oxyde-3



Le composé (I) est obtenu par action du méthylthiolate de sodium, à chaud, sur l' amino-2 méthyl-4 chloro-6 pyrimidine oxyde-3.

Mode opératoire :

5 g ($3,12 \cdot 10^{-2}$ mole) d' amino-2 méthyl-4 chloro-6 pyrimidine oxyde-3 sont introduits dans 75 ml de diméthoxy-1,2 éthane; on ajoute 5,46 g ($7,81 \cdot 10^{-2}$ mole) de méthylthiolate de sodium puis on porte à reflux jusqu'à disparition du substrat de départ ($t_{\text{reaction}} = 55$ heures). Le précipité obtenu, après filtration du milieu réactionnel, est dissous dans le méthanol et additionné d'éthanol chlorhydrique jusqu'à $\text{pH} = 2$; le chlorhydrate du composé (I) est isolé, puis la base associée est libérée par ajout d'une solution de méthylate de sodium à 30% dans le méthanol; après avoir éliminé les sels par précipitation à l'éther éthylique, le filtrat résultant est évaporé à sec puis recristallisé dans le système acétonitrile/éthanol (70/30). On obtient 1,55 g du composé (I).

Rendement = 29%

P.F. = 172°C

Analyse élémentaire pour $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3\text{OS}$; PM = 171					
	C	H	N	O	S
Calculé	42,10	5,26	24,56	9,35	18,71
Trouvé	42,17	5,31	24,65	9,45	18,47

Les spectres ^{13}C RMN et de masse sont conformes à la structure attendue.

EXEMPLE 24

Amino-2 méthyl-4 éthylthio-6 pyrimidine oxyde-3

5 g ($3,12 \cdot 10^{-2}$ mole) d' amino-2 méthyl-4 chloro-6 pyrimidine oxyde-3 sont introduits en suspension dans 75 ml de diméthoxy-1,2 éthane; on ajoute 3,92 g ($4,68 \cdot 10^{-2}$ mole) d'éthylthiolate de sodium, puis on porte à reflux jusqu'à disparition du substrat de départ ($t_{\text{reaction}} = 18$ heures). Le précipité issu du milieu réactionnel est agité en suspension dans 30 ml d'eau puis filtré, séché et recristallisé dans l'acétonitrile. On obtient 2,1

Rendement = 36%

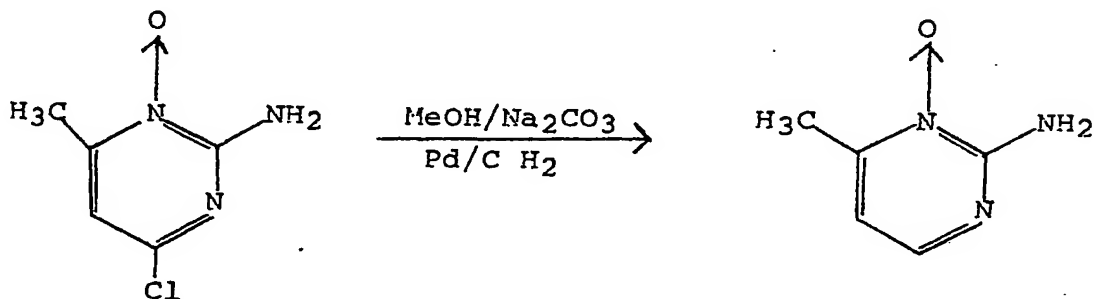
P.F. = 152°C

Analyse élémentaire pour $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OS}$; PM = 185					
	C	H	N	O	S
Calculé	45,40	5,94	22,70	8,65	17,29
Trouvé	45,33	5,95	22,82	8,78	17,32

Les spectres ^1H RMN et de masse sont conformes à la structure attendue.

EXEMPLE 25

Amino-2 méthyl-4 pyrimidine oxyde-3



On mélange 15 g d' amino-2 méthyl-4 chloro-6 pyrimidine oxyde-3, 11 g de carbonate de sodium, 2,4 g de palladium/charbon à 10% dans 1 litre de méthanol. On hydrogénolyse dans un appareil de PARR sous 2×10^5 Pa pendant 2 heures 30 minutes. On filtre le milieu réactionnel puis on évapore le solvant. Le précipité est extrait par de l'acétate d'éthyle bouillant.

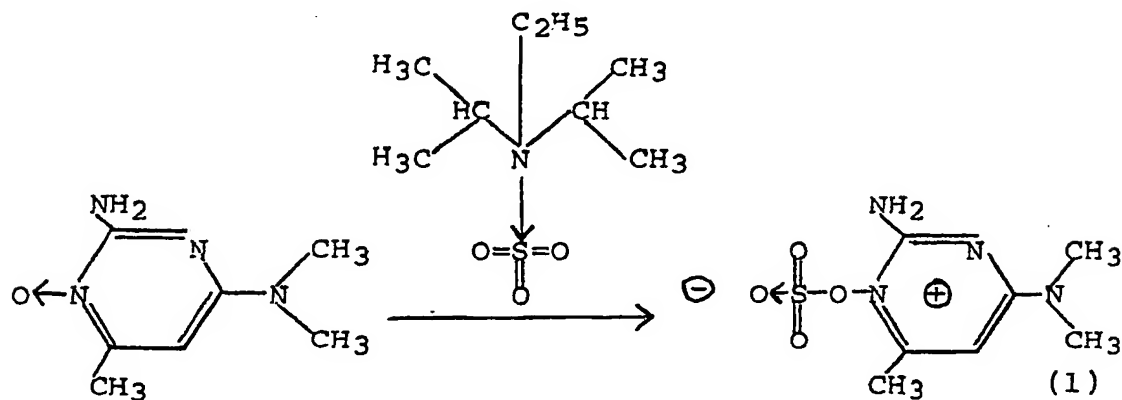
Rendement = 20%

P.F. = 145°C

Analyse élémentaire pour $\text{C}_5\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$; PM = 125				
	C	H	N	O
Calculé	48,00	5,6	33,6	12,8
Trouvé	47,97	5,6	33,7	12,87

Les spectres ^{13}C RMN et de masse sont conformes à la structure attendue.

EXEMPLE 26

Sel interne de l'hydroxyde de l' amino-2 méthyl-4 diméthylamino-6 sulfooxy-3 pyrimidinium

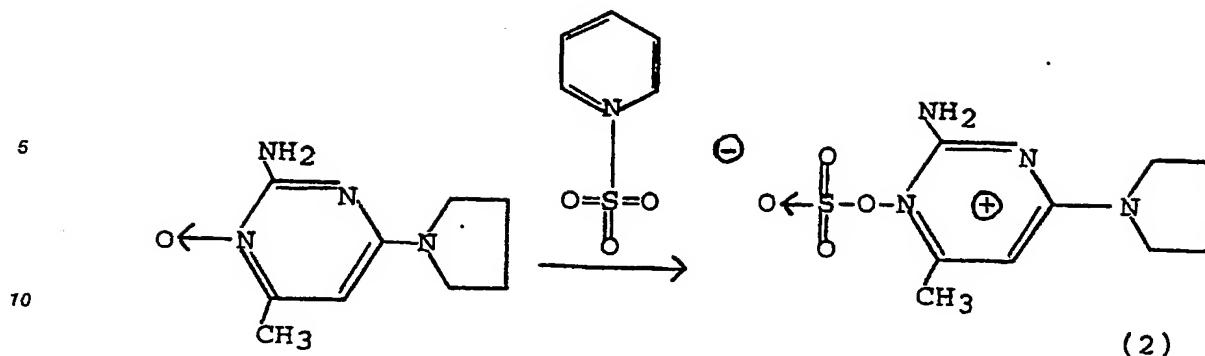
A une solution de 1,03 ml (0,006 mole) de N,N-diisopropyléthylamine dans 8 ml de chloroforme refroidie dans la glace, on ajoute, sous agitation, 0,2 ml (0,003 mole) d'acide chlorosulfonique. Après attente de 30 minutes, on ajoute 0,252 g (0,0015 mole) d' amino-2 méthyl-4 diméthylamino-6 pyrimidine oxyde-3 et on maintient 2 heures entre 0° et 5° c, sous azote. On filtre le précipité blanc qui s'est formé, puis on le lave avec un peu de chloroforme.

Après recristallisation dans un mélange diméthylformamide-eau, on obtient 0,11 g du composé (1) qui se décompose à 250° C. Le rendement est de 30%.

Analyse élémentaire pour C ₇ H ₁₂ N ₄ O ₄ S ; PM = 248					
	C	H	N	O	S
Calculé	33,88	4,84	22,58	25,80	12,90
Trouvé	33,90	4,86	22,62	25,82	12,81

Spectre de masse : conforme.

EXEMPLE 27Sel interne de l'hydroxyde de l' amino-2 méthyl-4 pyrrolidino-6 sulfooxy-3 pyrimidinium



15 Dans une suspension de 0,194 g (0,001 mole) d'amino-2 méthyl-4 pyrrolidino-6 pyrimidine oxyde-3, on ajoute sous agitation 0,32 g (0,002 mole) de complexe de trioxyde de soufre-pyridine et on maintient à température ambiante pendant 3 heures. On dilue la solution obtenue par 15 g d'eau glacée. On filtre le précipité blanc, puis on le lave avec un peu d'eau glacée.

Après recristallisation dans un mélange diméthylformamide-eau, on obtient 0,085 g du composé (2) qui se décompose à 260° C.

20 Le rendement est de 31%.

Analyse élémentaire pour C ₉ H ₁₄ N ₄ O ₄ S ; PM = 274					
	C	H	N	O	S
Calculé	39,42	5,11	20,44	23,36	11,68
Trouvé	39,35	5,16	20,33	23,36	11,61

30 Spectre de masse : conforme.

EXEMPLE 28

Sel interne de l'hydroxyde de l'amino-2 méthyl-4 pipéridino-6 sulfooxy-3 pyrimidinium

On suit le mode opératoire décrit à l'exemple 27, en utilisant l'amino-2 méthyl-4 pipéridino-6 pyrimidine oxyde-3.

Le produit obtenu recristallisé dans un mélange diméthylformamide-eau est un monohydrate qui se décompose à 184° C.

Le rendement est de 73%.

Analyse élémentaire pour C ₁₀ H ₁₈ N ₄ O ₅ S ; PM = 306					
	C	H	N	O	S
Calculé	39,21	5,88	18,30	26,14	10,46
Trouvé	39,27	6,08	18,48	26,02	10,44

Spectre de masse : conforme.

Spectre ¹H RMN : conforme.

EXEMPLE 29

Sel interne de l'hydroxyde de l'amino-2 méthyl-4 morpholino-6 sulfooxy-3 pyrimidinium

On suit le mode opératoire décrit à l'exemple 26, en utilisant l'amino-2 méthyl-4 morpholino-6 pyrimidine oxyde-3.

Le temps de réaction est de 3 heures et la température est maintenue entre 5 et 10 ° C.

Le produit obtenu recristallisé dans un mélange diméthylformamide-eau se décompose à 250 ° C.

Le rendement est de 56%.

Analyse élémentaire pour $C_9H_{14}N_4O_5S$; PM = 290					
	C	H	N	O	S
Calculé	37,24	4,83	19,31	27,59	11,03
Trouvé	37,29	4,81	19,39	27,83	10,96

Spectre de masse : conforme.

EXEMPLE 30Sel interne de l'hydroxyde de l'amino-2 méthyl-4 thiomorpholino-6 sulfooxy-3 pyrimidinium

On suit le mode opératoire décrit à l'exemple 26, en utilisant l'amino-2 méthyl-4 thiomorpholino-6 pyrimidine oxyde-3.

Le temps de réaction est de 1 heure 30 minutes.

Le produit obtenu recristallisé dans un mélange diméthylformamide-eau se décompose au-dessus de 260 ° C.

Le rendement est de 74%.

Analyse élémentaire pour $C_9H_{14}N_4O_4S_2$; PM = 306					
	C	H	N	O	S
Calculé	35,29	4,57	18,30	20,91	20,91
Trouvé	35,15	4,50	18,35	21,10	20,88

Spectre de masse : conforme.

EXEMPLE 31Sel interne de l'hydroxyde de l'amino-2 méthyl-4 (méthyl-4 pipérazino)-6 sulfooxy-3 pyrimidinium

On suit le mode opératoire décrit à l'exemple 26, en utilisant l'amino-2 méthyl-4 (méthyl-4 pipérazino)-6 pyrimidine oxyde-3.

Le temps de réaction est de 3 heures.

Le produit obtenu recristallisé dans un mélange diméthylformamide-eau se décompose à 265 ° C.

Le rendement est de 20%.

Analyse élémentaire pour $C_{10}H_{17}N_5O_4S$, 0,15 H_2O ; PM = 303					
	C	H	N	O	S
Calculé	39,27	5,65	22,91	21,68	10,47
Trouvé	39,18	5,72	23,01	21,68	10,46

5

10 Spectre de masse : conforme.

EXEMPLE 32

15

Sel interne de l'hydroxyde de l'amino-2 méthyl-4 méthoxy-6 sulfooxy-3 pyrimidinium

On suit le mode opératoire décrit à l'exemple 26, en utilisant l'amino-2 méthyl-4 méthoxy-6 pyrimidine oxyde-3.

20

Le temps de réaction est de 1 heure 30 minutes.

Le rendement en produit brut est de 60%.

Spectre de masse : conforme.

25

EXEMPLE 3330 Sel interne de l'hydroxyde de l'amino-2 méthyl-4 éthoxy-6 sulfooxy-3 pyrimidinium

A une solution de 1,03 ml (0,006 mole) de N,N-diisopropyléthylamine dans 8 ml de chloroforme refroidie dans la glace, on ajoute, sous agitation, 0,2 ml (0,003 mole) d'acide chlorosulfonique. Après une attente de 30 minutes, on ajoute 0,253 g (0,0015 mole) d'amino-2 méthyl-4 éthoxy-6 pyrimidine oxyde-3 et on maintient 2 heures entre 0°C et 5°C, sous azote. Le solvant est évaporé. Le résidu repris dans un peu d'eau laisse cristalliser un produit blanc que l'on filtre et sèche.

35

Le rendement en produit brut est de 25%.

Spectre de masse : conforme.

40

EXEMPLE 3445 Amino-2 tétraméthylène-4,5 pipéridino-6 pyrimidine oxyde-31ère partie:

50

Préparation de l'amino-2 tétraméthylène-4,5 hydroxy-6 pyrimidine.

Dans un tricol, muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre et d'une entrée d'argon, on dissout 2,15g ($9,35 \cdot 10^{-2}m$) de sodium dans 70 ml d'éthanol absolu puis on ajoute 8,95g ($9,37 \cdot 10^{-2}m$) de chlorure de guanidinium par portions solides en maintenant la température à 25°C.

55

On procède ensuite à une coulée progressive de 16,66ml d'éthylcyclohexanone-2 carboxylate à 90% ($9,37 \cdot 10^{-2}m$) introduite au préalable dans une ampoule à brome; le temps d'écoulement est de 20 mn et la température de la réaction exotherme se développe jusqu'à 45°C.

EP 0 420 707 A1

Lorsque la température du milieu réactionnel est revenue à l'ambiante, on filtre le précipité, on le lave abondamment à l'eau pour éliminer le chlorure de sodium puis à l'éthanol; la masse brute ainsi obtenue est recristallisée dans l'eau.

Masse recristallisée : 11,84 g

Rendement = 76,3%

Analyses :

P.F. 300 ° C

Analyse élémentaire pour $C_8H_{11}N_3O; 0,1H_2O$; PM = 165				
	C	H	N	O
Calculé	57,55	6,65	25,18	10,55
Trouvé	57,57	6,73	25,09	10,56

Les spectres RMN 1H et de masse sont conformes à la structure attendue.

2ème partie :

Préparation de l' amino-2 tétraméthylène-4,5 chloro-6 pyrimidine.

Dans un tricol de 250ml, muni d'un thermomètre, d'un réfrigérant surmonté d'une garde à chlorure de calcium et d'une agitation magnétique, on introduit 10g ($6 \cdot 10^{-2}m$) d' amino-2 tétraméthylène-4,5 hydroxy-6 pyrimidine dans 100 ml d'oxychlorure de phosphore.

On chauffe le milieu à 100 ° C pendant 1/2 heure, puis on laisse revenir à température ambiante. L'oxychlorure de phosphore est évaporé; l'huile obtenue est versée lentement sur une solution aqueuse d'ammoniaque à 6,6%(300ml) en maintenant la température inférieure à 10 ° C.

On agite 1/2 heure et on filtre le précipité blanc obtenu qu'on lave à l'eau jusqu'à neutralité.

La masse brute ainsi récupérée est recristallisée dans l'éthanol.

Masse recristallisée = 4g

Rendement = 36,4%

Analyses :

P.F. = 207 ° C

Analyse élémentaire pour $C_8H_{10}N_3Cl$; PM = 183,5				
	C	H	N	Cl
Calculé	52,32	5,45	22,89	19,34
Trouvé	52,27	5,49	22,98	19,46

Les spectres de RMN 1H et de masse sont conformes à la structure attendue.

3ème partie :

Préparation de l' amino-2 tétraméthylène-4,5 chloro-6 pyrimidine oxyde-3

Dans un tricol d'un litre muni d'un thermomètre et d'une agitation magnétique, on introduit 30g (16,34.10⁻²m) d' amino-2 tétraméthylène-4,5 chloro-6 pyrimidine en suspension dans 600 ml de méthanol; on ajoute alors 76,2g (1,5 équivalent) d'acide métachloroperbenzoïque à 55% en maintenant la température à 5° C.

On laisse ensuite agiter 4 heures à l'ambiante (25° C).

Le milieu réactionnel est filtré et le précipité isolé est lavé au méthanol froid, puis à l'éther éthylique.

Masse obtenue = 28,5 g

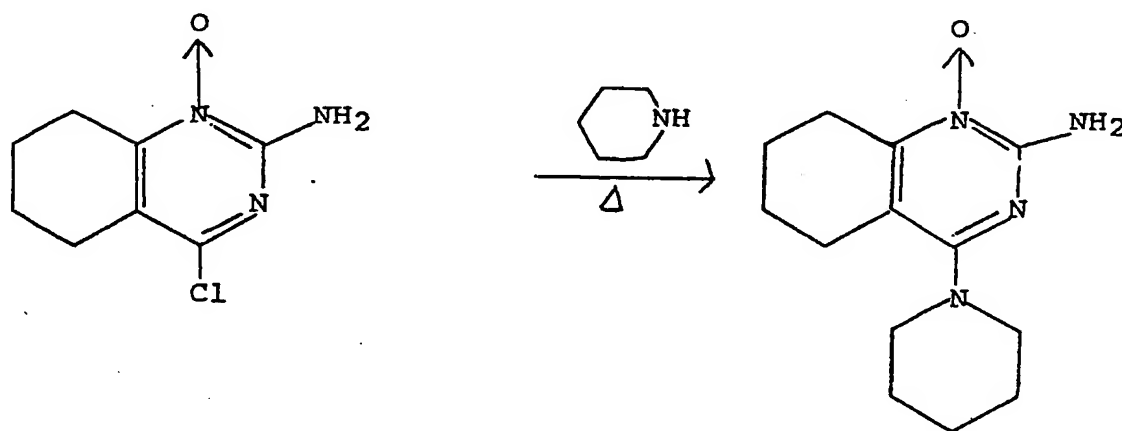
Rendement = 87%

Analyses :

P.F. = 188° C

Analyse élémentaire pour C ₈ H ₁₀ ClN ₃ O ; PM = 199,5					
	C	H	N	O	Cl
Calculé	42,12	5,01	21,05	8,02	17,79
Trouvé	48,07	5,05	21,09	7,95	17,85

Les spectres de RMN ¹H et de masse sont conformes à la structure attendue.

4ème partie :Préparation de l' amino-2 tétraméthylène-4,5 pipéridino-6 pyrimidine oxyde-3Mode opératoire :

10 g (5.10⁻²m) d' amino-2 tétraméthylène-4,5 chloro-6 pyrimidine oxyde-3 sont introduits dans 100ml de pipéridine; le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 8 heures, refroidi à l'ambiante, puis filtré sur fritté. Le précipité obtenu est additionné par portions solides à une solution réfrigérée de 30cc d'eau dans laquelle on a dissous 2g de soude et 3g de chlorure de sodium. On agite 1 heure, on filtre, puis on lave à l'eau jusqu'à neutralité ; les cristaux blancs sont recristallisés dans un mélange eau/éthanol (50/50).

Masse obtenue = 5,4 g

Rendement = 43,5%

Analyses :

P.F. = 178 °C

Analyse élémentaire pour : C ₁₃ H ₂₀ N ₄ O _{10,3} H ₂ O PM = 248				
	C	H	N	O
Calculé	61,56	5,13	22,09	8,21
Trouvé	62,02	5,11	22,19	8,24

Les spectres de RMN ¹H et de masse sont conformes à la structure attendue.

EXEMPLE 35

Préparation d'amino-2 tétraméthylène-4,5 butoxy-6 pyrimidine oxyde-3

Mode opératoire :

Dans un tricol, muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre et d'une entrée d'argon, on ajoute 1,72g (7,5 10⁻²m) de sodium dans 100 ml de butanol anhydre, on agite pendant 3/4 d'heure en laissant se développer l'exothermicité liée à la formation du butylate de sodium. On additionne ensuite par portions solides, 10g (5.10⁻²m) d'amino-2 tétraméthylène-4,5 chloro-6 pyrimidine oxyde-3 puis on chauffe au reflux du butanol durant 1heure.

Après refroidissement du milieu réactionnel, on filtre et on ajuste le filtrat à neutralité par addition d'éthanol chlorhydrique; le chlorure de sodium est éliminé, puis la phase organique est lavée avec 30ml d'eau distillée, évaporée à sec et le résidu huileux résultant est précipité par addition d'éther éthylique. On agite dans un bain d'eau glacée durant 1/2 heure, puis on filtre.

La masse brute obtenue (9g) est recristallisée dans un mélange acéonitrile/éthanol (50/50), on récupère ainsi 4,65g du composé pur.

Rendement = 39%

Analyses :

P.F. = 166 °C

Analyse élémentaire pour : C ₁₂ H ₁₉ N ₃ O ₂ PM = 237				
	C	H	N	O
Calculé	60,76	8,02	17,72	13,50
Trouvé	60,76	8,06	17,78	13,69

Les spectres de RMN ¹³C et de masse sont conformes à la structure attendue.

EXEMPLE 365 Préparation d'amino-2 méthyl-4 anilino-6 pyrimidine oxyde-3

Dans un tricol, muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre et d'une agitation magnétique, on place 20g d'amino-2 méthyl-4 chloro-6 pyrimidine oxyde-3, 25,65g d'aniline et 100ml d'éthanol. Le milieu réactionnel est porté à 55 ° C pendant 4 heures.

10 Après être revenu à température ambiante, on filtre sur papier, puis on évapore à sec, l'huile est reprise dans 10 ml d'éthanol, puis amenée à pH = 4 par addition d'éthanol chlorhydrique. On additionne 100 ml d'éther éthylique. Un produit beige précipite. Ce précipité est filtré, lavé par de l'éther éthylique, séché sous vide, puis repris dans 50 ml de soude. Après 1 heure d'agitation, le précipité est filtré, lavé par de l'eau jusqu'à neutralité, séché sous vide sur pentoxyde de phosphore. On recristallise dans 120 ml de diméthyl
15 formamide et on obtient 3,1g d'amino-2 méthyl-4 anilino-6 pyrimidine oxyde-3.

Rendement = 11,5%

Analyses :

20

P.F. = 260 ° C

25

Analyse élémentaire pour : C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ; PM = 216				
	C	H	N	O
Calculé	61,12	5,50	25,92	7,40
Trouvé	61,12	5,50	25,82	7,62

30

Les spectres de masse et RMN ¹H sont conformes à la structure attendue.

35

EXEMPLE 3740 Préparation d'amino-2 méthyl-4 (N-méthylphénéthylamino)-6 pyrimidine oxyde-3

On suit le mode opératoire décrit à l'exemple 36, en utilisant la N-méthylphénéthylamine.

Température = 40 ° C

Temps : 3 heures

Recristallisation dans acétonitrile

45 Rendement = 33%

P.F. = 170 ° C

50

Analyse élémentaire pour C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ; PM = 258				
	C	H	N	O
Calculé	65,12	6,98	21,70	6,20
Trouvé	64,82	6,96	21,50	6,64

55

Les spectres de masse et RMN ¹H sont conformes à la structure attendue.

EXEMPLE 385 Préparation d' amino-2 méthyl-4 hexaséthylèneimino-6 pyrimidine oxyde-3

On suit le mode opératoire décrit à l'exemple 3, en utilisant l'hexaméthylèneimine.

Température = 80 ° C

Temps : 3 heures

10 Recristallisation dans acétonitrile/Ethanol (70/30)

Rendement = 17%

P.F. = 218 ° C

15

Analyse élémentaire pour C ₁₁ H ₁₈ N ₄ O ; PM = 222				
	C	H	N	O
Calculé	59,46	8,10	25,22	7,20
Trouvé	59,47	8,21	25,40	7,30

20

Les spectres de masse et RMN ¹H sont conformes à la structure attendue.

25

EXEMPLE 3930 Préparation du sel interne de l'hydroxyde de l' amino-2 tétraméthylène-4,5 butoxy-6 sulfooxy-3 pyrimidinium

A une solution de 1,2 ml (0,007m) de N,N-diisopropyléthylamine dans 6ml de chloroforme refroidie dans la glace, est ajouté, sous agitation, 0,2 ml (0,003 m) d'acide chlorosulfonique. Après attente de 30 minutes, on ajoute 0,237g (0,001 m) d' amino-2 tétraméthylène-4,5 butoxy-6 pyrimidine oxyde-3 et on

35

maintient 2 heures entre 0 ° et 5 ° C, sous azote. Le solvant est évaporé. Le résidu est repris dans un peu d'eau, on obtient un produit cristallin blanc que l'on filtre. Après recristallisation dans un mélange de diméthylformamide/eau, on obtient 0,13 g de cristaux blancs qui se décomposent à 122 ° C.

Rendement = 41%

40

Analyse élémentaire pour C ₁₂ H ₁₉ N ₃ O ₅ S;0,21 H ₂ O PM = 317					
	C	H	N	O	S
Calculé	44,89	6,05	13,09	25,9	9,97
Trouvé	44,89	6,08	13,09	26,02	9,93

45

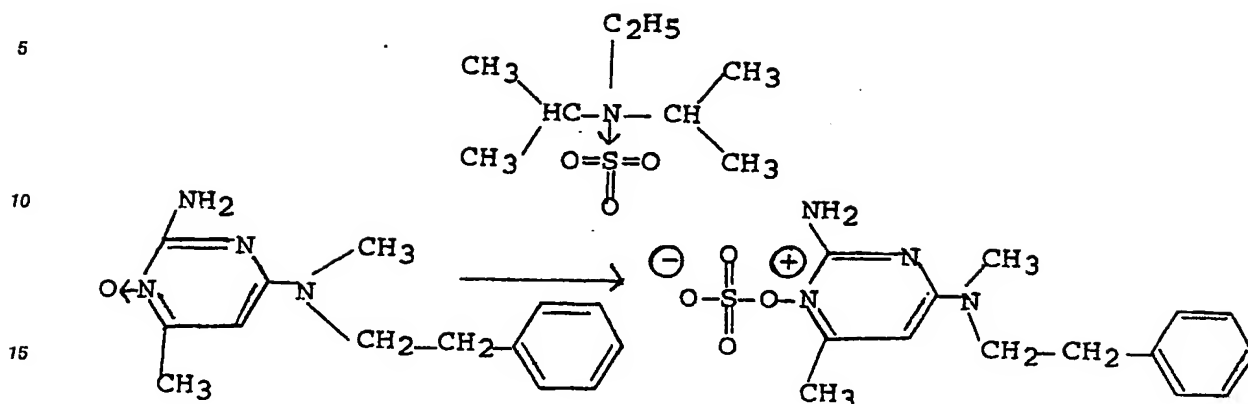
Les spectres de masse et RMN ¹H sont conformes à la structure attendue.

50

EXEMPLE 40

55

Préparation du sel interne de l'hydroxyde de l' amino-2 méthyl-4 N-méthylphénéthylamino-6 sulfooxy-3 pyrimidinium

1ère méthode

20 A une solution de 0,72ml (0,0042m) de N,N-diisopropyléthylamine dans 6ml de chloroforme refroidie dans la glace, est ajouté, sous agitation, 0,133 ml (0,002 m) d'acide chlorosulfonique. Après attente de 30 minutes, on ajoute 0,258g (0,001 m) d' amino-2 méthyl-4 N-méthylphénéthylamino-6 pyrimidine oxyde-3 et l'on maintient pendant 3 heures entre 0° et 5° C, sous azote. Le solvant est évaporé. On reprend le résidu dans un peu d'eau, on obtient un produit cristallin blanc que l'on filtre. Après recristallisation dans un mélange acétonitrile/eau, on obtient 0,27 g de sel interne qui se décompose à 213° C.

25 Rendement = 80%

Analyse élémentaire pour $C_{14}H_{18}N_4O_4S \cdot 0,25 H_2O$					
PM = 338					
	C	H	N	O	S
Calculé	49,05	5,40	16,35	19,85	9,34
Trouvé	48,98	5,29	16,27	19,94	9,43

35 Les spectres de masse et RMN 1H sont conformes à la structure attendue.

2ème méthode

40 Dans une suspension de 0,258g (0,001m) d' amino-2 méthyl-4 N-méthylphénéthylamino-6 pyrimidine oxyde-3 dans 3ml de diméthyl formamide est ajouté sous agitation 0,32g (0,002m) de complexe de trioxyde de soufre/pyridine. Après 2 heures à 15-20° C, on ajoute 0,16g (0,001m) du complexe et laisse encore 1 heure à 15-20° C. On dilue la solution obtenue par 15g d'eau glacée. On filtre le précipité blanc obtenu, et

45 on le lave à l'eau glacée. Après recristallisation dans un mélange acétonitrile/eau, on obtient 0,24g de sulfate interne qui se décompose à 213° C.

Rendement = 71%

EXEMPLE 41Préparation du sel interne de l'hydroxyde de l' amino-2 méthyl-4 anilino-6 sulfooxy-3 pyrimidinium

55 On suit le mode opératoire de la première méthode décrit à l'exemple 40 en utilisant 0,216g d' amino-2 méthyl-4 anilino-6 pyrimidine oxyde-3. Le produit obtenu recristallisé dans un mélange acétonitrile/eau, se décompose au dessus de 260° C.

Rendement = 64%

Analyse élémentaire pour $C_{11}H_{12}N_4O_4S$ PM = 296					
	C	H	N	O	S
Calculé	44,59	4,05	18,92	21,62	10,82
Trouvé	44,68	4,07	18,95	21,54	10,69

Les spectres de masse et RMN 1H sont conformes à la structure attendue.

EXEMPLE 42

Préparation du sel interne de l'hydroxyde de l'amino-2 méthyl-4 hexaméthylèneimino-6 sulfooxy-3 pyrimidinium

On suit le mode opératoire de la première méthode décrit à l'exemple 40 en utilisant 0,222g d'amino-2 méthyl-4 hexaméthylèneimine-6 pyrimidine oxyde-3. Le produit obtenu recristallisé dans un mélange acétonitrile/eau, se décompose au dessus de $195^\circ C$.

Rendement = 46%

Analyse élémentaire pour $C_{11}H_{18}N_4O_4S$ PM = 302					
	C	H	N	O	S
Calculé	43,71	5,96	18,54	21,19	10,60
Trouvé	43,79	6,04	18,71	21,20	10,40

Les spectres de masse et RMN 1H sont conformes à la structure attendue.

EXEMPLES DE FORMULATION

On prépare une lotion destinée au traitement de la chute des cheveux, ayant la composition suivante :

<u>Lotion 1</u>	
- Amino-2 méthyl-4 pipéridino-6 pyrimidine oxyde-3 (exemple 1)	5,0 g
- Propylèneglycol	23,0 g
- Ethanol	55,0 g
- Eau	qsp 100,0 g

<u>Lotion 2</u>	
- Amino-2 méthyl-4 pipéridino-6 pyrimidine oxyde-3 (exemple 1)	2,0 g
- Ethanol	49,0 g
- Eau	qsp 49,0 g

Lotion 3

- Amino-2 méthyl-4 morpholino-6 pyrimidine oxyde-3 (exemple 3)	2,0 g
- Propylèneglycol	4,9 g
- Ethanol	93,1 g

Lotion 4

- Amino-2 méthyl-4 diméthylamino-6 pyrimidine oxyde-3 (exemple 7)	5,0 g
- Propylèneglycol	23,0 g
- Ethanol	55,0 g
- Eau	qsp 100,0 g

Lotion 5

- Amino-2 méthyl-4 diméthylamino-6 pyrimidine oxyde-3 (exemple 7)	2,0 g
- Propylèneglycol	4,9 g
- Ethanol	93,1 g

Lotion 6

- Amino-2 méthyl-4 butyloxy-6 pyrimidine oxyde-3 (exemple 16)	8,0 g
- Propylèneglycol	23,0 g
- Ethanol	55,0 g
- Eau	qsp 100,0 g

Lotion 7

- Amino-2 méthyl-4 méthoxy-6 pyrimidine oxyde-3 (exemple 14)	1,0 g
- Propylèneglycol	5,0 g
- Ethanol	94,0 g

Lotion 8

- Amino-2 méthyl-4 éthoxy-6 pyrimidine oxyde-3 (exemple 15)	5,0 g
- Ethanol	47,5 g
- Eau	47,5 g

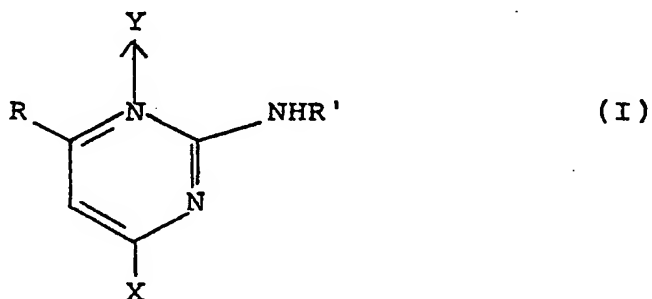
Lotion 9	
- Amino-2 méthyl-4 pyrimidine oxyde-3 (exemple 25)	3,0 g
- Ethanol	30,0 g
- Propylèneglycol	20,0 g
- Eau	qsp 100,0 g

Lotion 10	
- Amino-2 méthyl-4 pyrimidine oxyde-3 (exemple 25)	2,0 g
- Propylèneglycol	4,9 g
- Ethanol	93,1 g

On applique 1 à 2 g de chacune de ces lotions sur les zones alopéciques du cuir chevelu, à raison d'une application par jour pendant 7 jours par semaine et ceci pendant 3 mois.

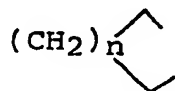
Revendications

1. Composition destinée à être utilisée pour freiner la chute des cheveux et pour induire et stimuler leur croissance, caractérisée par le fait qu'elle contient dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un composé répondant à la formule suivante :



dans laquelle :

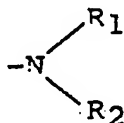
R désigne un atome d'hydrogène, un radical alkyle, saturé et linéaire en C₁-C₈ ou forme avec le cycle pyrimidine un cycle hydrocarboné de formule :



où n est égal à 1, 2 ou 3;

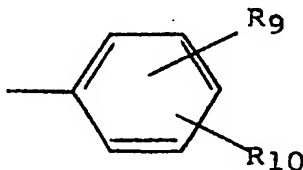
X désigne :

- (i) un atome d'hydrogène;
- (ii) un groupement



dans lequel

R₁ et R₂, identiques ou différents, désignent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle saturé en C₁-C₁₂, linéaire ou ramifié, pouvant être substitué par un atome d'halogène ou un radical trifluorométhyle, un groupe alcényle linéaire en C₂-C₁₂, un groupe cycloalkyle en C₃-C₁₀, un groupe aralkyle en C₇-C₁₂ ou un groupement aryle répondant à la formule :



dans laquelle R₉ et R₁₀, identiques ou différents, désignent hydrogène, alkyle en C₁-C₄, hydroxyle, alcoxy en C₁-C₄ ou halogène;

R₁ et R₂ peuvent former avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés, un hétérocycle, saturé ou insaturé, choisi parmi : aziridino, azétidino, pyrrolidino, pipéridino, hexaméthylèneimino, heptaméthylèneimino, octaméthylèneimino, tétrahydro pyridino, dihydropyridino, pyrrole, pyrazole, imidazole, triazole, alkyl-4 pipérazino, morpholino, thiomorpholino;

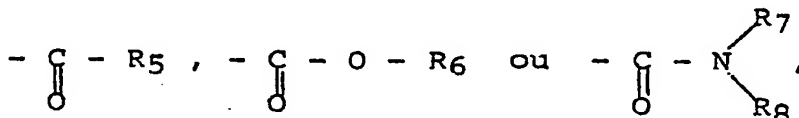
(iii) un groupement -OR₃, dans lequel :

R₃ désigne un radical alkyle saturé en C₁-C₁₂, linéaire ou ramifié, pouvant être substitué par un atome d'halogène ou un radical trifluorométhyle, un radical alcényle linéaire en C₂-C₁₂, un radical cycloalkyle en C₃-C₁₀, un radical aralkyle en C₇-C₁₂, un radical phényle éventuellement substitué par un ou deux groupements qui, indépendamment l'un de l'autre, désignent un atome d'halogène, un radical alkyle en C₁-C₆, un radical alcoxy en C₁-C₆, ou un radical trifluorométhyle;

(iv) un groupement -SR₄, dans lequel R₄ a la même signification que R₃;

Y désigne un atome d'oxygène ou un groupement -OSO₃^e;

R' désigne un atome d'hydrogène ou l'un des radicaux suivants :



dans lesquels :

R₅ et R₆ représentent des radicaux alkyle inférieurs en C₁-C₄;

R₇ et R₈ désignent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur en C₁-C₄, à condition qu'ils ne désignent pas simultanément un atome d'hydrogène;

ou ses sels d'addition d'acides physiologiquement acceptables.

2. Composition pharmaceutique ou cosmétique, destinée à être utilisée en application topique, caractérisée par le fait qu'elle contient dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un composé tel que défini dans la revendication 1.

3. Composition selon la revendication 2, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme d'onguent, de teinture, de crème, de pommade, de poudre, de timbre, de tampon imbibé, de solution, d'émulsion, de dispersion vésiculaire, de lotion, de gel, de spray ou de suspension anhydre ou aqueuse, en vue de son application pharmaceutique et qu'elle contient au moins un composé tel que défini dans la revendication 1.

4. Composition pharmaceutique selon la revendication 3, caractérisée par le fait que le composé de formule (I) est présent à des concentrations comprises entre 0,1 et 10% en poids par rapport au poids total de la composition et en particulier entre 0,2 et 5% en poids.

5. Composition destinée à être utilisée en cosmétique, telle que définie dans la revendication 2, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme de lotion, de gel, de savon, de shampooing, d'aérosol ou de mousse et qu'elle contient, dans un support acceptable sur le plan cosmétique, au moins un composé tel que défini dans la revendication 1, à une concentration comprise entre 0,01 et 5% en poids et en particulier entre 0,05 et 3% en poids.

6. Composition selon l'une quelconque des revendications 2 à 5, caractérisée par le fait qu'elle contient en outre des agents hydratants et des agents antiséborrhéiques.

7. Composition selon l'une quelconque des revendications 2 à 6, caractérisée par le fait qu'elle contient également des agents améliorant encore l'activité des composés de formule (I) au niveau de la repousse et/ou du freinage de la chute des cheveux.

8. Composition selon la revendication 7, caractérisée par le fait qu'elle contient à titre d'agents améliorant encore l'activité de la repousse et/ou du freinage de la chute des cheveux, des esters d'acide nicotinique, des agents anti-inflammatoires stéroïdiens ou non stéroïdiens, des rétinoïdes, des agents antibactériens, des agents antagonistes du calcium, des hormones, des agents antiandrogènes, des capteurs de radicaux OH.

9. Composition selon la revendication 8, caractérisée par le fait qu'elle contient à titre de composés améliorant encore l'activité sur la repousse et/ou le freinage de la chute des cheveux, des composés choisis parmi le Diazoxyde, la Spiroxazone, les phospholipides, les acides linoléique et linolénique, l'acide salicylique et ses dérivés, les acides hydroxycarboxyliques ou céto-carboxyliques, leurs esters, les lactones et leurs sels correspondants, l'anthraline, les caroténoïdes, les acides eicosatétraénoïque-5,8,11,14 et eicosatriénoïque-5,8,11, leurs esters et amides.

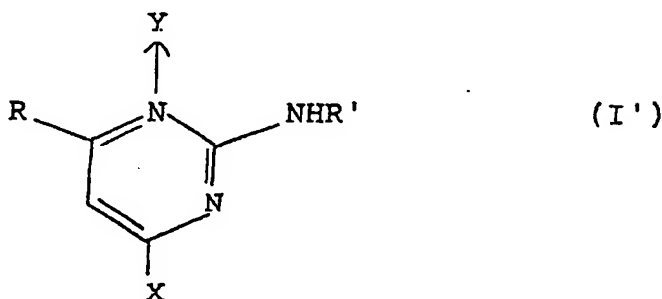
10. Composition selon l'une quelconque des revendications 2 à 9, caractérisée par le fait qu'elle contient également des agents tensio-actifs choisis parmi les agents tensio-actifs non ioniques et amphotères.

11. Composition selon l'une quelconque des revendications 2 à 10, caractérisée par le fait que le milieu physiologiquement acceptable est constitué par de l'eau, un mélange d'eau et d'un ou plusieurs solvant(s) organique(s) ou par un mélange de solvants organiques, les solvants organiques étant pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptables.

12. Composition selon la revendication 11, caractérisée par le fait que les solvants sont choisis parmi les alcools inférieurs en C₁-C₄, les alkylène glycols et les alkyléthers de mono- et de dialkylène glycol.

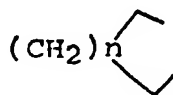
13. Composition selon l'une quelconque des revendications 2 à 12, caractérisée par le fait que le milieu physiologiquement acceptable est épaissi au moyen d'agents épaississants et/ou gélifiants et contient des agents conservateurs, des agents stabilisants, des agents régulateurs de pH, des agents modificateurs de pression osmotique, des agents émulsifiants, des filtres UVA et UVB, des agents antioxydants.

14. Composé, caractérisé par le fait qu'il répond à la formule :



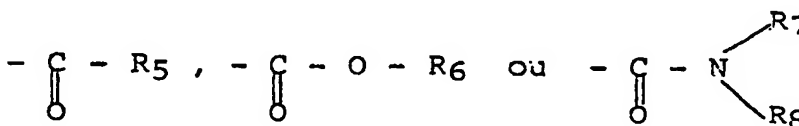
dans laquelle :

R désigne un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C₁-C₈ saturé, linéaire, ou forme avec le cycle pyrimidine, un cycle hydrocarboné de formule :



avec n égal à 1, 2 ou 3;

R' désigne un atome d'hydrogène ou l'un des radicaux suivants :



dans lesquels :

R₅ et R₆ désignent un radical alkyle inférieur en C₁-C₄;

R₇ et R₈ désignent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur en C₁-C₄, à condition qu'ils ne désignent pas simultanément un atome d'hydrogène;

Y désigne un atome d'oxygène ou un groupement -OSO₃^e;

5 X désigne :

(i) un groupement SR₄, dans lequel R₄ désigne un radical alkyle saturé en C₁-C₁₂, linéaire ou ramifié, pouvant être substitué par un atome d'halogène ou un radical trifluorométhyle, un radical alcényle linéaire en C₂-C₁₂, un radical cycloalkyle en C₃-C₁₀, un radical aralkyle en C₇-C₁₂, un radical phényle éventuellement substitué par un ou deux groupements qui, indépendamment l'un de l'autre, désignent
10 un atome d'halogène, un radical alkyle en C₁-C₆, un radical alcoxy en C₁-C₆ ou un radical trifluorométhyle;

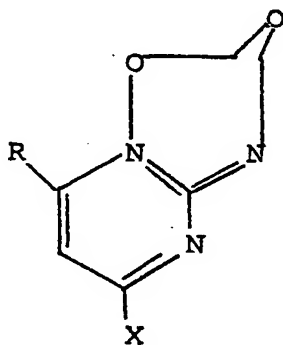
(ii) un groupement -OR₃, dans lequel R₃ a la même signification que R₄, à la condition que lorsque Y désigne un atome d'oxygène, R un groupement alkyle et R' désigne un atome d'hydrogène, R₃ ne désigne pas un radical alkyle en C₁-C₄ ou un groupement phényle éventuellement substitué par un ou
15 deux atomes d'halogène ; ainsi que ses sels d'addition d'acides cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptables.

15. Composé selon la revendication 14, caractérisé par le fait qu'il est choisi parmi :

- l' amino-2 méthyl-4 (diméthyl-2,2)propyloxy-6 pyrimidine oxyde-3 ;
- l' amino-2 méthyl-4 (cyclohexyl-1) méthyloxy-6 pyrimidine oxyde-3 ;
- 20 - l' amino-2 méthyl-4 (hexenyl-5)oxy-6 pyrimidine oxyde-3 ;
- l' amino-2 méthyl-4 benzyloxy-6 pyrimidine oxyde-3 ;
- l' amino-2 méthyl-4 (diméthyl-2,4)phényloxy-6 pyrimidine oxyde-3 ;
- l' amino-2 méthyl-4 méthylthio-6 pyrimidine oxyde-3 ;
- l' amino-2 méthyl-4 éthylthio-6 pyrimidine oxyde-3 ;
- 25 - le sel interne de l'hydroxyde de l' amino-2 méthyl-4 méthoxy-6 sulfooxy-3 pyrimidinium ;
- le sel interne de l'hydroxyde de l' amino-2 méthyl-4 éthoxy-6 sulfooxy-3 pyrimidinium ;
- l' amino-2 tétraméthylène-4,5 butoxy-6 pyrimidine oxyde-3 ;
- le sel interne de l'hydroxyde de l' amino-2 tétraméthylène-4,5 butoxy-6 sulfooxy-3 pyrimidinium.

16. Composé caractérisé par le fait qu'il répond à la formule suivante :

30



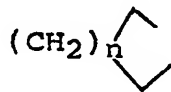
(III)

35

40

dans laquelle :

45 R désigne un atome d'hydrogène, un radical alkyle, saturé et linéaire en C₁-C₈ ou forme avec le cycle pyrimidine un cycle hydrocarboné de formule :

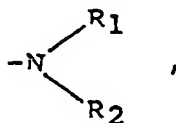


50

où n est égal à 1, 2 ou 3;

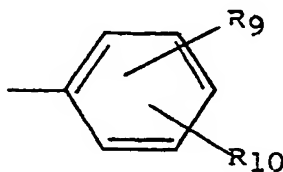
X désigne :

- 55 (i) un atome d'hydrogène;
- (ii) un groupement



dans lequel

R₁ et R₂, identiques ou différents, désignent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle saturé en C₁-C₁₂, linéaire ou ramifié, pouvant être substitué par un atome d'halogène ou un radical trifluorométhyle, un groupe alcényle linéaire en C₂-C₁₂, un groupe cycloalkyle en C₃-C₁₀, un groupe aralkyle en C₇-C₁₂ ou un groupement aryle répondant à la formule :



dans laquelle R₉ et R₁₀, identiques ou différents, désignent hydrogène, alkyle en C₁-C₄, hydroxyle, alcoxy en C₁-C₄ ou halogène;

R₁ et R₂ peuvent former avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés, un hétérocycle, saturé ou insaturé, choisi parmi : aziridino, azétidino, pyrrolidino, pipéridino, hexaméthylèneimino, heptaméthylèneimino, octaméthylèneimino, tétrahydro pyridino, dihydropyridino, pyrrole, pyrazole, imidazole, thiomorpholino;

(iii) un groupement -OR₃, dans lequel :

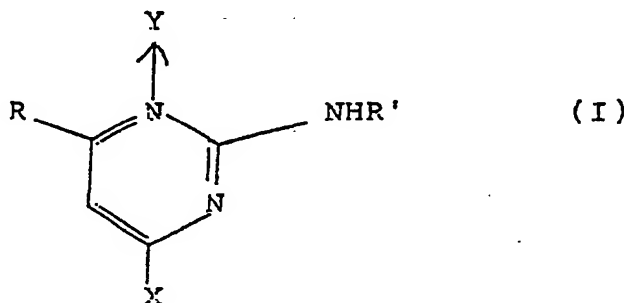
R₃ désigne un radical alkyle saturé en C₁-C₁₂, linéaire ou ramifié, pouvant être substitué par un atome d'halogène ou un radical trifluorométhyle, un radical alcényle linéaire en C₂-C₁₂, un radical cycloalkyle en C₃-C₁₀, un radical aralkyle en C₇-C₁₂, un radical phényle éventuellement substitué par un ou deux groupements qui, indépendamment l'un de l'autre, désignent un atome d'halogène, un radical alkyle en C₁-C₆, un radical alcoxy en C₁-C₆, ou un radical trifluorométhyle;

(iv) un groupement -SR₄, dans lequel R₄ a la même signification que R₃;

à la condition qu'il soit différent du composé 2-oxo-2,8-dihydro[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pyrimidine carbamate, ou l'un de ses sels d'addition d'acides physiologiquement acceptables.

17. Composition pharmaceutique ou cosmétique, destinée à être utilisée en application topique pour freiner la chute des cheveux et pour induire et stimuler leur croissance, caractérisée par le fait qu'elle contient dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un composé répondant à la formule (III) définie dans la revendication 16.

18. Utilisation des composés répondant à la formule générale (I) :



dans laquelle R, R', X et Y ont la signification indiquée dans la revendication 1, ou de leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement thérapeutique de l'alopécie, de la pelade, de la chute des cheveux et des dermatites desquamantes.

19. Procédé de traitement cosmétique des cheveux ou du cuir chevelu, caractérisé par le fait que l'on applique la composition telle que définie dans les revendications 1 à 13, et 17.



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande

EP 90 40 2361

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)
A	S. BUDAVARI et al.: "The Merck Index", édition 11, 1989, pages 976-977, résumé no. 6122, Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, US * En entier * - - - -	1,14,18	A 61 K 7/06 A 61 K 31/505 C 07 D 239/42 C 07 D 239/48 C 07 D 239/47 C 07 D 239/84 C 07 D 239/95 C 07 D 498/04
A	EP-A-0 303 871 (L'OREAL) * Pages 1-2; page 14, ligne 50 - page 15, ligne 31; revendications 1,15,21,22 * - - - -	16,17	
A	WO-A-8 604 231 (UPJOHN CO.) * Page 4, ligne 28 - page 6, ligne 17; revendications 1,2 * - - - -	1,14,18	
D,A	CANADIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, vol. 62, no. 6, juin 1984, pages 1176-1180, Ottawa, CA; M.V. JOVANOVIĆ: "Syntheses of some pyrimidine N-oxides" * Page 1177, table 1, composés 30,33; page 1179, table 2, composé 30 * - - - -	14	
D,A	HELVETICA CHIMICA ACTA, vol. 65, no. 5, mai 1982, pages 1454-1466, Schweizerische Chemische Gesellschaft, Bâle, CH; J.-C. MULLER et al.: "Structure of new 2-oxo-2,8-dihydro-[1,2,4]oxadiazole-[2,3-alpha]pyrimidinecarbamates" * Page 1455, composés 5,9; pages 1465-1466, préparation des composés 5,9 * - - - -	14,16	
D,A	US-A-3 464 987 (J.J. URSPRUNG et al.) * Colonnes 1-3; colonne 18, ligne 63 - colonne 19, ligne 18; colonne 19, ligne 63 - colonne 21, ligne 59; colonnes 22-25, exemples 2-9; colonne 46, lignes 31-59; revendications 1,3-7 * - - - - -	14	
Le présent rapport de recherche a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
La Haye		03 décembre 90	ENGLISH R.F.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X: particulièrement pertinent à lui seul Y: particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A: arrière-plan technologique O: divulgation non-écrite P: document intercalaire T: théorie ou principe à la base de l'invention E: document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D: cité dans la demande L: cité pour d'autres raisons &: membre de la même famille, document correspondant			